

Aus der
Inneren und Angiologischen Abteilung (Prof. Dr. med. H. Heidrich)
des Franziskus-Krankenhauses Berlin und
der Neurologischen Abteilung (Prof. Dr. med. W. Girke)
der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin, Klinikum Charlottenburg

Mit Unterstützung der Deutschen Gesellschaft für Angiologie

Venenverschlußplethysmographische
und dopplersonographische
Untersuchungen zum Einfluß von
Ergotamintartrat
auf die periphere Durchblutung

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Matthias Rischke
aus Berlin

1903



Aus der
Inneren und Angiologischen Abteilung (Prof. Dr. med. H. Heidrich)
des Franziskus-Krankenhauses Berlin und
der Neurologischen Abteilung (Prof. Dr. med. W. Girke)
der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Freien Universität Berlin, Klinikum Charlottenburg

Mit Unterstützung der Deutschen Gesellschaft für Angiologie

Venenverschlußplethysmographische
und dopplersonographische
Untersuchungen zum Einfluß von
Ergotamintartrat
auf die periphere Durchblutung

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Matthias Rischke
aus Berlin

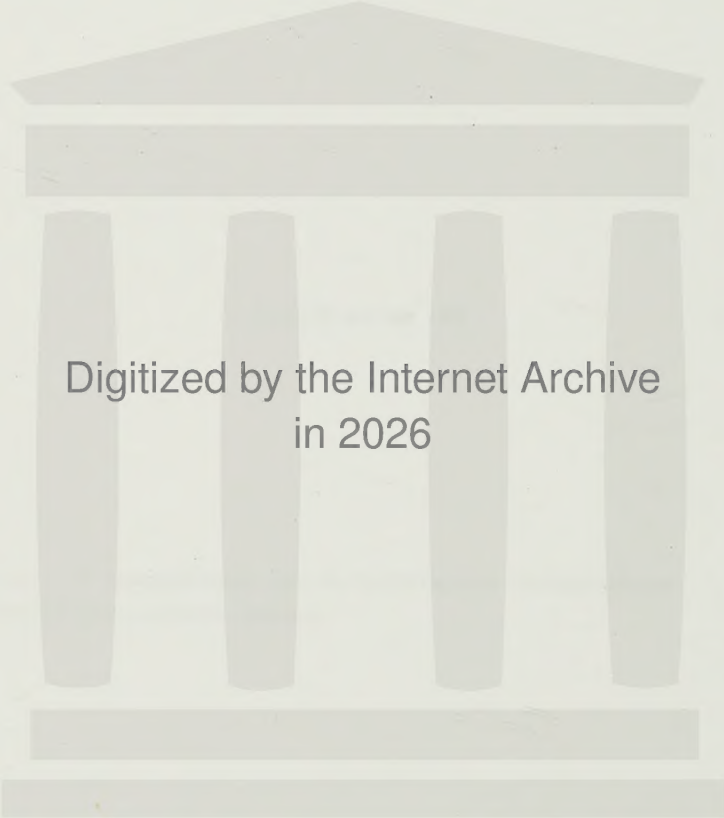
Referent: Prof. Dr. med. H.Heidrich

Korreferent: Prof. Dr. med. G.Rücker

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 23.8.1983

Für meine Eltern



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546605_0035

	INHALTSVERZEICHNIS	Seite
1.	Einleitung	1
2.	Chemische Grundeigenschaften des Ergotamins	2
3.	Pharmakologische Grundeigenschaften von Ergotamin	3
3.1	Wirkung auf 5-Hydroxytryptamin (= Serotonin)- Rezeptoren	3
3.2	Wirkung auf Dopamin-Rezeptoren	4
3.3	Wirkung auf periphere α -Rezeptoren	4
3.4	Wirkung auf β -Rezeptoren	6
3.5	Wirkung auf Histamin-Rezeptoren	6
3.6	Interaktion mit Prostaglandinen	6
4.	Wirkung des Ergotamins auf einzelne Organe bzw. Organsysteme	7
4.1.	Wirkung auf Zirkulation und Herz	7
4.1.1	Wirkung auf den Blutdruck	7
4.1.2	Wirkung auf blutdruckregulierende Mechanismen	8
4.1.3	Hämodynamische Wirkungen	9
4.1.4	Wirkung am Herzen	12
4.2	Wirkung auf den Uterus	12
4.3	Wirkung auf das ZNS	13
4.4	Wirkung auf das endokrine System	14
4.5	Wirkung auf den Stoffwechsel	15
5.	Pharmakokinetik	15
6.	Toxizität und Nebenwirkungen	17
6.1	Toxizität beim Tier	18
6.2.	Toxizität beim Menschen	18
6.2.1	Toxische Erscheinungen an den Gefäßen	18
6.2.2	Toxische Erscheinungen am ZNS	21
6.2.3	Toxische Wirkung auf das periphere Nervensystem	22
6.2.4	Verstärkte Toxizität durch andere Krankheiten oder begleitende Medikation	22

6.2.5	Teratogene Wirkung und Anwendung während der Gravidität	23
6.3	Histopathologische Befunde zur Toxizität des Ergotamins	24
7.	Spezielle Problematik	25
8.	Methodik	27
8.1.	Venenverschußplethysmographie	27
8.1.1	Grundlagen und Meßprinzip	27
8.1.2	Verwendete Apparatur	28
8.1.3.	Meßparameter	29
8.1.3.1	Ruhedurchblutung (RD)	29
8.1.3.2	Reaktive Hyperämie (RH)	30
8.1.4	Zur methodischen Dignität der VVP	33
8.1.5	Angewandte Untersuchungstechnik	33
8.1.6	Auswertung der Plethysmogramme	34
8.1.7	Meßfehlerbreite und methodische Fehlerbreite	37
8.2.	Ultraschall-Doppler-Sonographie	37
8.2.1	Grundlage und Meßprinzip	37
8.2.2	Fehlerbreite und Dignität der Methode	38
8.2.3	Verwendete Apparatur, angewandte Untersuchungstechnik	39
9.	Patienten	39
10.	Untersuchungsablauf	40
11.	Statistik	42
12.	Untersuchungsergebnisse	46
12.1.	Veränderung der Durchblutungsgröße und des Blutdruckes am rechten Bein	46
12.1.1	Ruhedurchblutung und reaktive Hyperämie	46
12.1.2	Systolischer Blutdruck	50
12.2.	Veränderung der Durchblutungsgröße und des Blutdruckes am linken Bein	52

12.2.1	Ruhedurchblutung und reaktive Hyperämie	52
12.2.2	Systolischer Blutdruck	56
12.3.	Veränderung der Durchblutungsgröße und des Blutdruckes am rechten und am linken Arm	58
12.3.1	Ruhedurchblutung und reaktive Hyperämie	58
12.3.2	Systolischer Blutdruck	62
12.4	Veränderung der Durchblutungsgröße an beiden Beinen ohne Seitenberücksichtigung	67
12.5	Veränderung der Durchblutungsgröße an beiden Armen ohne Seitenberücksichtigung	71
13.	Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse	73
13.1	Ruhedurchblutung und reaktive Hyperämie	73
13.2	Blutdruck	75
14.	Diskussion	76
15.	Zusammenfassung	81
16.	Literaturverzeichnis	82

1. General Introduction	1
2. Theoretical Foundations	2
3. Experimental Methods	3
4. Results and Discussion	4
5. Conclusions	5
6. Acknowledgments	6
7. References	7
8. Appendix A	8
9. Appendix B	9
10. Appendix C	10
11. Appendix D	11
12. Appendix E	12
13. Appendix F	13
14. Appendix G	14
15. Appendix H	15
16. Appendix I	16
17. Appendix J	17
18. Appendix K	18
19. Appendix L	19
20. Appendix M	20
21. Appendix N	21
22. Appendix O	22
23. Appendix P	23
24. Appendix Q	24
25. Appendix R	25
26. Appendix S	26
27. Appendix T	27
28. Appendix U	28
29. Appendix V	29
30. Appendix W	30
31. Appendix X	31
32. Appendix Y	32
33. Appendix Z	33

1. Einleitung

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der klinischen Problematik des Ergotismus. Hierbei handelt es sich um die Krankheitserscheinungen an Gefäßen und nervösen Strukturen, die zum größten Teil durch das Mutterkornalkaloid Ergotamin hervorgerufen werden. Der Ergotismus ist schon seit vielen Jahrhunderten bekannt, nachdem es zu epidemieartigem Auftreten durch mutterkornalkaloid-infiziertes Getreide gekommen war. In unserer Zeit wird der Ergotismus meistens durch das Ergotamintartrat hervorgerufen, welches in der Therapie der Migräne eingesetzt wird.

Wenn es hierbei zu eindrucksvollen Krankheitsbildern an den Gefäßen im Sinne einer hochgradigen arteriellen Durchblutungsstörung kommen kann, die immer in differentialdiagnostische Überlegungen einer Angiopathie mit eingeschlossen werden sollte, so liegen auch Anhaltspunkte dafür vor, daß es schon zu einer eingeschränkten peripheren Durchblutungssituation bei der Anwendung von Ergotamin kommt, die klinisch asymptomatisch bleibt.

Ist diese Einschränkung der peripheren Durchblutung jedoch klinisch relevant, und läßt sie sich vielleicht sogar objektivieren und quantifizieren?

Mit dieser Frage beschäftigt sich die vorliegende Arbeit. Hierfür ist es im Sinne eines naturwissenschaftlichen Verständnisses nötig, sich dieser Fragestellung von den verschiedensten Seiten zu nähern. Deswegen befaßt sich der erste Teil dieser Arbeit - die Kapitel 2 bis 6 - ausführlich mit den bisher bekannten pharmakologischen und toxischen Eigenschaften des Ergotamins. Im zweiten Teil der Arbeit - den Kapiteln 7 bis 14 - werden die Ergebnisse der eigenen klinisch-experimentellen Arbeit vorgestellt und diskutiert, die unternommen wurde, um der Beantwortung der genannten Fragestellung näher zu kommen.

2. Chemische Grundeigenschaften des Ergotamins

Ergotamin gehört chemisch zu den Mutterkornalkaloiden, von denen eine Fülle der unterschiedlichsten Derivate existieren. 1918 gelang Stoll [115] die Isolierung des Ergotamins als erstes einheitliches Mutterkornalkaloid. Aus Dauerformen des Pilzes *Claviceps purpurea*, der parasitär auf verschiedenen Gräser- und Getreidesorten, vor allem Roggen, wächst, läßt sich neben anderen Mutterkornalkaloiden das Ergotamin extrahieren. Heute gewinnt man das Ergotamin entweder aus Züchtungen des Pilzes, oder es wird in Teil- oder Vollsynthese hergestellt.

Chemisch gehört Ergotamin zu den Peptid-Alkaloiden des Mutterkorn, den sog. Ergopeptinen. Dieser Begriff erklärt sich damit, daß ein Molekül der natürlich vorkommenden D-Lysergsäure mit einem trizyklischen Peptidmolekül über eine Peptidbindung verknüpft ist. Seine Strukturformel ist in Abb. 1 dargestellt.

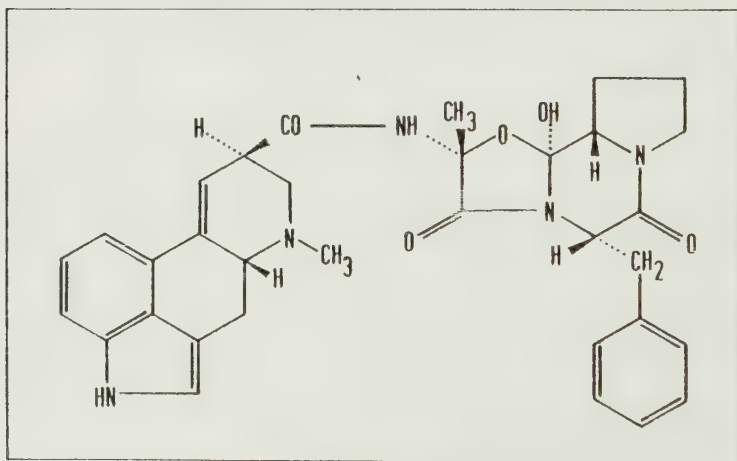


Abb. 1 Ergotamin = 2-Methyl-5'-benzylergopeptin

Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeiten des Moleküls des Ergotamins mit den Molekülen von Noradrenalin, Dopamin und Serotonin können die Angriffspunkte des Ergotamins an den spezifischen Rezeptoren dieser biogenen Amine erklärt werden. Einen spezifischen Rezeptor für das Ergotamin gibt es nicht. Im folgenden Kapitel soll zunächst auf die sich so ergebenden pharmakologischen Grundeigenschaften des Ergotamins eingegangen werden.

3. Pharmakologische Grundeigenschaften von Ergotamin

3.1 Wirkung auf 5-Hydroxytryptamin (= Serotonin)-Rezeptoren

An Kaninchenarterien verschiedenen Ursprungs (A. saphena, A. carotis ext., A. basilaris) wurde von Müller-Schweinitzer [zit. nach 80] eine stimulierende Wirkung - intrinsic activity - von Ergotamin auf 5-Hydroxytryptamin (5-HT)-Rezeptoren von ca. 50% verglichen mit der maximalen 5-HT-Wirkung gefunden; durch die Stimulation dieser Rezeptoren wurde eine Vasokonstriktion ausgelöst. Außerdem wurde die partiell agonistische Wirkung von Ergotamin auf die 5-HT-Rezeptoren am Präparat eines isolierten Rattenmagens von Frankhuijzen nachgewiesen [zit. nach 80].

In diesen beiden Untersuchungen wurde auch die nichtkompetitive antagonistische Aktivität des Ergotamins zu 5-HT beschrieben. Nach einer 70-minütigen Inkubation des isolierten Rattenmagens in 6 nMol Ergotamin wurde die Wirkung von 5-HT zu 50% antagonisiert [zit. nach 81]. Außerdem wurde deutlich, daß Ergotamin sowohl seine intrinsic activity, als auch seine nichtkompetitive antagonistische Wirkung in starker Abhängigkeit vom morphologischen und biochemischen Aufbau des untersuchten Gefäßgebietes entfaltet. So war Ergotamin selektiv wirksam an den 5-HT-Rezeptoren der glatten Muskulatur der A. carotis, während es diese selektive Affinität an der A. saphena nicht zeigte [zit. nach 81].

Durch Untersuchungen an Thrombozyten kamen Cumings und Hilton [zit. nach 82] zu folgenden Ergebnissen: An Thrombozyten werden

zweierlei Typen von 5-HT-Rezeptoren vermutet, ein Typ, der den Gestaltwechsel und die Aggregationsfähigkeit der Blutplättchen vermittelt, ein anderer Typ, der die Freisetzung und Wiederaufnahme von 5-HT steuert. Die Untersucher zeigten, daß Ergotamin in gerinden nMol-Konzentrationen an den Rezeptoren für den zellulären Gestaltwechsel die Wirkung von 5-HT zu 50% antagonisierte. Von Lingjerde [zit. nach 83] wurde gezeigt, daß Ergotamin in pharmakologisch wirksamen Dosen das Transportsystem von 5-HT der Blutplättchen nicht beeinflusst.

3.2 Wirkung auf Dopamin-Rezeptoren

Verglichen mit der Wirkung anderer Mutterkornalkaloide wie D-LSD, Ergometrin oder Bromocriptin auf die Dopaminrezeptoren, die man in Arterien, Venen und im Gehirn findet, liegen für die Wirkung des Ergotamins auf Dopamin-Rezeptoren nur wenige Befunde vor. [84]

In Untersuchungen an Katzen fanden Saxena und Cairo-Rawlins [111], daß die Bradykardie-auslösende Wirkung von Ergotamin am Herzen wahrscheinlich durch Wirkung an präsynaptischen Dopamin-Rezeptoren der sympathischen Herznerven vermittelt wird.

3.3 Wirkung auf periphere α -Rezeptoren

Zuerst wurden die sympathikolytischen Wirkungen der Mutterkornalkaloide von Dale [94] (zit. nach 85) beschrieben, wenn man auch damals nicht von Rezeptoren im modernen pharmakologischen Sinne sprach. Allein für das Ergotamin wurde die blockierende Wirkung auf α -Rezeptoren in mehr als 40 Originalarbeiten nachgewiesen, in denen die Untersucher meistens Präparate tierischer Gefäße benutzten. Eine genauere Übersicht findet sich bei Müller-Schweinitzer und Weidmann [86].

Man sprach früher oft von einer "direkt stimulierenden" Wirkung des Ergotamins auf die glatte Muskulatur der Gefäße, wodurch die Gefäße sich kontrahieren. Von Weidmann und Taeschler [zit. nach 87] wurde nachgewiesen, daß Ergotamin die α -Rezeptoren stimuliert, da es sich durch den α -Rezeptorenblocker Phenoxybenzamin in seiner Wirkung hemmen ließ.

Durch Untersuchungen an Kaninchenvenen zeigten Müller-Schweinitzer und Stürmer [zit. nach 87], daß Ergotamin vor allem in niedrigen Dosen eine agonistische Wirkung - intrinsic activity - an α -Rezeptoren besitzt, die einem Drittel der maximalen Wirkung von Noradrenalin entspricht; in höheren Dosen wirkt Ergotamin als kompetitiver Antagonist an α -Rezeptoren. Diese sowohl agonistische, als auch antagonistische Wirkung auf α -Rezeptoren wurde auch von Goldman und Hadley [zit. nach 88] durch Untersuchungen an Melanozyten von Eidechsen belegt, wo die agonistische Wirkung des Ergotamins zu einer Aufhellung der Haut führte, die Umkehrung dieser Hauterscheinungen jedoch durch blockierende Wirkung des Ergotamins erreicht wurde.

Eine indirekt sympathikomimetische Wirkung, also eine Freisetzung von Noradrenalin aus sympathischen Nervenendigungen, ist für Ergotamin von Salzmann et al. und Oswald et al. [zit. nach 89] durch Untersuchungen an isolierten und perfundierten Katzenmilzen ausgeschlossen worden.

Ergotamin hindert durch nervale Impulse freigesetztes Noradrenalin an seiner Wiederaufnahme in postganglionäre Nervenendigungen, also der hauptsächlichlichen Inaktivierung von Noradrenalin. Dies wurde tierexperimentell von Dengler et al., Salzmann et al., Salzmann und Pacha nachgewiesen [zit. nach 90].

Durch Untersuchungen an Synapsen des Gehirns von Katzen wurde von Tuomisto gezeigt [zit. nach 91], daß Ergotamin Noradrenalin an seiner Wiederaufnahme durch einen nichtkompetitiven Mechanismus hemmt.

3.4 Wirkung auf β -Rezeptoren

Eine agonistische oder antagonistische Wirkung von Ergotamin auf β -Rezeptoren ist bislang nicht beschrieben. In Untersuchungen von Guimaraes und Oswald am Hund [zit. nach 92] wurde für Ergotamin weder eine positiv inotrope und chronotrope Wirkung, noch die Blockade der durch Isoprenalin bewirkten Kardiostimulation, Vasodilatation und anderer durch β -Rezeptoren-Stimulation bewirkter Effekte festgestellt.

3.5 Wirkung auf Histamin-Rezeptoren

In therapeutisch wirksamen Dosen hat Ergotamin keine Wirkung auf Histamin-Rezeptoren. Nur in extrem hohen Dosen wurde tierexperimentell von Pichler et al. und von Politoff et al. eine antagonistische Wirkung auf Histamin-Rezeptoren festgestellt [zit. nach 93].

3.6 Interaktion mit Prostaglandinen

In mehreren Untersuchungen von Müller-Schweinitzer und Brundell [zit. nach 94] wurde gezeigt, daß Ergotamin an Kaninchenvenen eine Verstärkung der endogenen Prostaglandinsynthese (wahrscheinlich PG E) bewirkt, was sich an einer über den vasokonstriktori-schen Effekt des Ergotamins hinausgehenden verstärkten Kontraktion zeigte. Allerdings scheint dies ein speziesspezifischer Effekt des Ergotamins zu sein, da dieser Effekt an menschlichen Venen und Venen von Katzen nicht nachweisbar war. Durch In-vitro-Untersuchungen an Meerschweinchen zeigten Zijlstra et al. [127], daß Ergotamin die Prostaglandinsynthese hemmte.

4. Wirkung des Ergotamins auf einzelne Organe bzw. Organsysteme

4.1. Wirkung auf Zirkulation und Herz

4.1.1 Wirkung auf den Blutdruck

Eine der Haupteigenschaften des Ergotamins ist seine blutdrucksteigernde Wirkung. Saxena fand dafür bei Messungen am Hund eine Schwellendosis von 1 µg/kg i.v. [zit. nach 17]. Dieser Effekt hält nur ca. 10-15 Minuten an, wie tierexperimentell von Innes [zit. nach 17] und von Pothlin und Cerletti [104] festgestellt wurde. Aufgrund seiner sympathikolytischen wie vasokonstriktorischen [s. Kap. 3.3], aber auch zentralnervösen Angriffspunkte [s. Kap. 4.1.2] fällt die Wirkung des Ergotamins auf den Blutdruck unterschiedlich aus. Rothlin [101] fand tierexperimentell als Ausdruck dieser qualitativen Eigenschaften des Ergotamins nach der primären Blutdrucksteigerung die Einstellung eines niedrigeren Blutdruckniveaus im Vergleich zum Ausgangsblutdruck. Dies trat besonders dann in Erscheinung, wenn der Blutdruck zu Beginn des Versuches hohe Werte aufwies. Bei niedrigen anfänglichen Blutdruckwerten bewirkte das Ergotamin eine langanhaltende Blutdruckerhöhung [101]. Diese tierexperimentellen Beobachtungen wurden von Baräth [7] in klinischen Untersuchungen am Menschen bestätigt. Darüberhinaus fanden Baräth [7] und auch Immerwahr [55] bei Hypertonikern nach einer initialen Blutdrucksenkung von großer Schwankungsbreite eine beträchtliche Erhöhung des Blutdruckes über die Ausgangswerte hinaus [7, 55].

Von Pothlin und Cerletti [104] wurde tierexperimentell nachgewiesen, daß ein fehlender Blutdruckanstieg bzw. eine Drucksenkung nach Ergotamin verschieden bedingt sein kann: "Bei trotzdem bestehender Vasokonstriktion genügt die zur Druckerhöhung erforderliche Herzleistung nicht; bei Wiederholung der Ergotaminverabreichung innert zu kurzer Zeit fehlt der gefäßverengernde Alkaloid-effekt; in seltenen Fällen begünstigen die im Moment der Ergotamininjektion herrschenden Ausgangsbedingungen die adrenoly-

tische und zentralnervöse Wirkkomponente des Alkaloids gegenüber seinem direkten konstriktorischen Einfluss, sodaß eine Verminderung des Gefäßtonus resultiert". [104]

In neueren Untersuchungen fanden Tfelt-Hansen et al. [117] bei 17 Patienten, daß sich der Blutdruck - gemessen mittels strain gauge Plethysmographie - am Arm nach 0,5 mg Ergotamin i.v. signifikant erhöhte. An den Füßen kam es zu einer initialen Blutdruckerhöhung 15 Minuten nach Applikaten, dann jedoch nahm der Blutdruck bei allen Patienten ab und blieb bis zu 22 Std. nach Applikation erniedrigt. [117].

4.1.2 Wirkung auf blutdruckregulierende Mechanismen

Reizung der Barorezeptoren des Carotissinus führt bei mechanischer oder elektrischer Stimulation zu einem Abfall des Systemblutdruckes, bei einem vollständigen Verschuß der Carotiden zu einem Anstieg des Systemblutdruckes. Ergotamin vermindert diese Effekte, d.h. Blutdruckabfall bzw. Blutdruckanstieg werden abgeschwächt, wie durch Untersuchungen an Katzen von Regniers gezeigt wurde [zit. nach 18]. Von Wright wurde durch Untersuchungen an Katzen gezeigt, daß hierbei der Angriffspunkt des Ergotamins vermutlich ein zentralnervöser ist [zit. nach 19]. Periphere Chemorezeptoren, deren Reizung unter hypoxischen Bedingungen zu einem Blutdruckanstieg führen, scheinen durch Ergotamin nicht in ihrer Wirkung beeinträchtigt zu werden. Dies wurde von Euler und Schmiterlów [zit. nach 20] bei Untersuchungen an Katzen gezeigt.

Reizung zentraler Chemorezeptoren durch Asphyxie, Hypoventilation oder Atembedingungen mit erhöhtem pCO_2 führen zu einem Blutdruckanstieg. Durch Ergotamin wird dieser Blutdruckanstieg signifikant gesenkt, wie von Euler und Liljestrand gezeigt wurde [zit. nach 21]. Alle Untersuchungen ergaben, daß ein direkter Angriff von Ergotamin an den blutdruckregulierenden Rezeptoren der Aorta, im A. carotis-Bereich oder im afferenten peripheren Reflexbogen ausgeschlossen ist [21].

Obwohl Ergotamin nach Hool-Zulauf und Chu [zit. nach 23] als eines der stärksten blutdrucksteigernden Derivate der Mutterkorn-alkaloide gilt, was vor allem über die peripheren Wirkungen an der glatten Muskulatur zustande kommt, fanden Rettori und Haley [zit. nach 22], daß Ergotamin in sehr geringen Dosen von 10 ng/kg den Blutdruck über einen vermutlich zentralen Angriffsort senkt.

4.1.3 Hämodynamische Wirkungen

Durch elektromagnetische Strömungsmessungen an der Aorta ascendens des Hundes fanden Saxena und Vlaam-Schluter [zit. nach 24] eine dosisabhängige Reduktion des Schlagvolumens des Herzens von -18% (1 µg/kg Ergotamin i.v.) bis -47% (32 µg/kg Ergotamin i.v.). Trotz Reduktion des Schlagvolumens stieg der systemische arterielle Blutdruck infolge der Vasokonstriktion um +4 bis +13 mm Hg an, und der totale periphere Widerstand nahm um +31% bis +163% zu.

In klinisch-experimentellen Untersuchungen wurde von Bluntschli und Goetz plethysmographisch gezeigt, daß Ergotamin in kleinen Dosen von 0,25 mg i.v. sympathikolytisch, d.h. vasodilatatorisch, in höheren Dosen von 0,45 mg i.v. jedoch vasokonstriktorisch wirkte [10]. Rothlin [103] fand: "Im Wettstreit zwischen direkter vasokonstriktorischer und adrenolytischer Wirkung überwiegt die erstere". [103]

Aellig [zit. nach 26] analysierte durch Messungen an Extremitätenarterien von Hunden die teilweise vasokonstriktorische, teilweise vasodilatatorische Wirkung des Ergotamins. Diese Wirkung war weder dosisabhängig, noch war sie auf die α -Rezeptoren-blokkierende Wirkung des Ergotamins zurückzuführen. Das Verhalten der Gefäße auf Ergotamin war allein abhängig vom vorbestehenden Sympathikustonus der Widerstandsgefäße. Unterhalb der Größe von 4 R.U. (resistance units = $\text{mm Hg} \times \text{ml}^{-1} \times \text{min}^{-1}$) provozierte Ergotamin eine Vasokonstriktion, darüber eine Vasodilatation.

Weiterhin untersuchte Aellig [2] die konstriktorische Wirkung des Ergotamins auf die Venen beim Menschen, wo er durch die Bestimmungen des Durchmessers oberflächlicher Handvenen eine signifikante, starke Venenkonstriktion feststellte. Brooke und Robinson [14] fanden eine sphygmomanometrisch gemessene Abnahme der Venen-Compliance nach 0,25 mg Ergotamin i.v. von ca. 50% in Untersuchungen am Unterarm des Menschen. In dieser Untersuchung änderte sich die venenplethysmographisch gemessene Durchblutung des Unterarms nicht statistisch signifikant. Winsor [124] zeigte in venenplethysmographischen Untersuchungen an 12 Normalpersonen, daß der Blutfluß am Finger nach 0,25 mg Ergotamin i.m. und 2 mg Ergotamin sublingual um -45% abnahm.

Rothlin und Cerletti [104] fanden in Untersuchungen an narkotisierten Katzen und Hunden 5 - 10 Minuten nach 0,05 mg/kg Ergotamin i.v. eine Zunahme des Systemblutdruckes um +20%. Gleichzeitig hierzu fanden sie in einzelnen Strömungsgebieten eine unterschiedliche Durchblutungsänderung: in den Mesenterial- und Extremitätengefäßen nahm die Durchblutung um ca. -60% ab. In den Nierengefäßen nahm die Durchblutung um ca. -50% ab und blieb länger vermindert als in den Mesenterialgefäßen [104].

Vergleichende Untersuchungen der Wirkung des Ergotamins auf verschiedene Gefäßgebiete wurden von Saxena und Vlaam-Schluter gemacht [110]. Dosisabhängig von 1 - 32 µg/kg verringerte sich der elektromagnetisch gemessene Blutfluß an der Carotis externa des anästhesierten Kaninchens. Bei Untersuchungen am anästhesierten Hund zeigten alle untersuchten Gefäße mit steigender Dosis eine stärkere Vasokonstriktion, jedoch nahm die Stärke der Vasokonstriktion ab in folgender Reihenfolge der untersuchten Gefäße: A. carotis com. > A. carotis int. > A. femoralis > A. mesenterica sup. > A. renalis > A. vertebralis > A. coronaria. Damit zeigte sich eine besondere Empfindlichkeit der Carotisgefäße gegenüber Ergotamin. [110]

In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen wiesen Mylocharane et al. [96] einen signifikanten konstriktorischen Effekt von Ergota-

min an der A. carotis ext. von anästhesierten Affen nach, der an der A. carotis int. jedoch nicht zu finden war. Der Systemblutdruck änderte sich währenddessen nicht. Eine Begründung für diese selektive Wirksamkeit des Ergotamins erscheint den Autoren aus ihren Experimenten nicht möglich.

In klinischen Untersuchungen des zerebralen Blutflusses mit der ^{133}Xe -Clearance-Methode fanden Hachinski et al. [52] 15 - 20 Minuten nach 0,2 - 1,0 mg Ergotamintartrat i.m. keine Veränderung des zerebralen Blutflusses. Die von Norris et al. [97] und von Simard et al. [114] in klinischen Untersuchungen mit der ^{133}Xe -Clearance-Methode gemachten Messungen des zerebralen Blutflusses bestätigen diese Befunde.

Die Beeinflussung der Mikrozirkulation durch Ergotamin wurde von Johnston und Saxena [58] und von Spierings und Saxena [116] an Katzen untersucht. Besonders in Gefäßgebieten, denen ein hoher Anteil arterio-venöser Anastomosen nachgeschaltet ist - wie z.B. an der Haut, dem A. carotis-Gefäßgebiet und dem A. femoralis-Gefäßgebiet bei Menschen und Tieren gleichermaßen - bewirkt Ergotamin eine Abnahme des Blutflusses durch die A-V-Anastomosen zugunsten des Blutflusses durch die Kapillaren. Im A. carotis-Gefäßgebiet wurde der normale Blutfluß durch die Kapillaren von 65% und durch die A-V-Anastomosen von 35% nach 10 $\mu\text{g/kg}$ Ergotamin auf einen Kapillardurchfluß von 90% und einen A-V-Anastomosen-durchfluß von 10% geändert. Dieser Effekt ist unabhängig vom verringerten Blutfluß durch die A. carotis infolge Vasokonstriktion.

Haley und McCormick [53] fanden bei vergleichenden Blutflußmessungen an Muskel- und Hautgefäßen des Hundes, daß der vasokonstriktorische Effekt des Ergotamins an der Haut ungefähr 10x stärker war als an den Muskelgefäßen.

Chut et al. [16] untersuchten die Vasokonstriktion durch Ergotamin an Widerstands- und Kapazitätsgefäßen von Haut und Muskel der

Katze. Die dosisabhängige Vasokonstriktion war an den Kapazitätsgefäßen der Haut stärker ausgeprägt als am Muskel. Die Widerstandsgefäße der Haut wurden stark verengt, am Muskel dagegen nur schwach.

4.1.4 Wirkung am Herzen

Ergotamin führt am Herzen zu einer Bradykardie, wie in Tierversuchen und bei Untersuchungen am Menschen gezeigt wurde, und zwar unabhängig von den Auswirkungen des Ergotamins auf den Blutdruck. Dabei sind die Veränderungen der Herzfrequenz nach Rothlin [101], nach Andrus und Martin und nach Woods et al. [zit. nach 27] auf gleiche Dosen sehr variabel.

In klinischen Untersuchungen an 17 Migränepatienten stellten Tfelt-Hansen et al. [117] eine signifikante, jedoch geringe Abnahme der Herzfrequenz um 6 Schläge pro Minute 15 - 30 Min. nach Gabe von 0,5 mg/70 kg Ergotamin i.v. fest.

Für die Entstehung der Bradykardie unter Ergotamin sieht man sowohl einen Ansatzpunkt an seiner stimulierenden Wirkung auf den Vagus, als auch an einer Verminderung der Aktivität des Sympathikus [siehe Kap. 3.2]. Rettory und Haley [99] fanden tierexperimentell, daß nach Injektion direkt in die Hirnventrikel eine Bradykardie ausgelöst werden konnte, sodaß neben einem peripheren Ansatzpunkt auch eine zentralnervöse Hemmung sympathischer Aktivität nachgewiesen werden konnte.

4.2 Wirkung auf den Uterus

Erstmals wurde die Wirkung des Ergotamins auf den Uterus 1922 von Dale und Spiro [zit. nach 108] am isolierten Rattenuterus, seine Wirkung auf einen isolierten menschlichen Uterus myomatosus von Flury 1924 [zit. nach 108] beschrieben. Ergotamin erhöht am menschlichen Uterus den Tonus der Muskulatur und führt zu rhy-

mischen Kontraktionen, was über intrauterine, wassergefüllte Ballons oder tokographisch registriert wurde. Nach i.v.- oder i.m.-Gabe von 0,25 mg - 2,0 mg Ergotamin kam es am Uterus von Frauen im Puerperium nach ca. 10 Minuten bei i.v.-Gabe und nach ca. 45 Minuten bei i.m.-Gabe zu einer Erhöhung des Grundtonus des Uterus, zu Kontraktionen im Abstand von ca. 1 Minute, manchmal auch zu einer Uterustetanie über 20 - 65 Minuten [zit. nach 109]. Die Wirkung von Ergotamin hielt bis zu 3 Std. an. Nach Gabe von 2 mg - 6 mg Ergotamin p.o. setzte die Wirkung nach 25 - 55 Minuten ein, die Kontraktionen waren jedoch nur schwach und unregelmäßig, und der Grundtonus des Uterus erhöhte sich nicht [zit. nach 109]. Wegen der unzuverlässigen und spät einsetzenden Wirkung des Ergotamins auf den Uterus nach oraler Gabe wird Ergotamin im gynäkologischen Bereich meistens intravenös oder intramuskulär appliziert, wofür 0,5 mg als optimale Dosis gilt [zit. nach 109].

Sowohl tierexperimentell [102], als auch in Untersuchungen am Menschen konnte gezeigt werden, daß der Uterus im nichtpuerperalen Zustand weniger empfindlich auf Ergotamin reagiert als im puerperalen Zustand [zit. nach 109].

4.3 Wirkung auf das ZNS

In Versuchen an Katzen zeigte Hess 1925 [zit. nach 65], daß 1 mg Ergotamin direkt in die Hirnventrikel appliziert zu Somnolenz führte, aus der die Tiere erweckbar waren. Im Gegensatz hierzu führt jedoch systemische Applikation von Ergotamin bei vielen Tierspezies zu gesteigerter Motorik [zit. nach 65]. In neueren Untersuchungen von Vuillon-Cacciuttolo und Balzano [zit. nach 66] blieb Ergotamin bei Affen ohne Wirkung auf den Wachheitsgrad und Muskeltonus.

Ein antikonvulsiver Effekt des Ergotamins wurde von Hanzlik [zit. nach 67] in Untersuchungen an Kaninchen festgestellt. 1,25 mg/kg Ergotamin s.c. erhöhte die cerebral krampfauslösende Schwelle um

30% - 40% und der Effekt von Hydantoin wurde verstärkt. Eine Verhütung oder Senkung von Häufigkeit und Schwere der Anfälle bei Patienten, die an Epilepsie litten, konnte jedoch bei tgl. Dosen von 2 - 3 mg Ergotamin p.o. von Loscalzo [zit. nach 67] nicht erreicht werden.

Loew et al. [68] fanden in Untersuchungen an Kaninchen nach Ergotamin eine dosisabhängige Erhöhung der Körpertemperatur von 0,5 - 1,0° C. In Untersuchungen von Selinsky und Biermann [zit. nach 68] konnte diese Wirkung des Ergotamins auch beim Menschen nachgewiesen werden.

Schon aus Untersuchungen von Von Storch und von Friedmann et al. [zit. nach 68] sind als Nebenwirkungen des Ergotamins Übelkeit und Erbrechen bekannt. In Untersuchungen am Hund zeigten Koppanyi und Evans [zit. nach 69], daß geringe Dosen von 0,02 - 0,2 mg/kg Ergotamin i.v. zu Erbrechen führten, höhere Dosen von 0,5 mg/kg jedoch nicht. Als Ansatzpunkt dieser emetischen Wirkung werden die Chemorezeptoren der Area postrema am Boden des IV. Ventrikels, bzw. eine Hemmung des Brechzentrums in der Formatio reticularis durch hohe Ergotamindosen angesehen [70].

4.4 Wirkung auf das endokrine System

In Experimenten an Ratten wiesen Flückiger et al. und Shelesnyak [zit. nach 38] die Wirkung von Ergotamin auf die Prolaktinsekretion nach. Die unter Prolaktineinfluß stehende Nidation des befruchteten Eies im Uterus trächtiger Ratten wurde durch Ergotamin gehemmt. Bei Ratten mit ektopen Hypophysentumoren konnten Macleod und Lehmeier [zit. nach 38] mit Ergotamin sehr wirksam das Tumorwachstum und die Prolaktinsekretion hemmen.

Auf Gonadotropine besitzt Ergotamin im Tierversuch ebenfalls eine inhibitorische Wirkung. Von Raj und Greep und von Marco [zit. nach 39] wurde an Ratten gezeigt, daß durch Ergotamin die unter LH-Einfluß stehende Ovulation gehemmt wurde.

Den im Tierexperiment nachgewiesenen Wirkungen des Ergotamins auf Prolaktin und LH kommt in der Übertragung auf den Menschen - im Gegensatz zu anderen Mutterkornalkaloiden wie Bromocriptin oder Methysergid - keine Bedeutung zu.

4.5 Wirkung auf den Stoffwechsel

Insulin wird u.a. durch Stimulation der β -Rezeptoren - z.B. durch Isoprenalin - an den β -Zellen des Pankreas freigesetzt, durch Stimulation der α -Rezeptoren - z.B. durch Adrenalin oder Noradrenalin - an den β -Zellen des Pankreas in seiner Freisetzung gehemmt. Aufgrund seiner intrinsic activity an α -Rezeptoren hemmt Ergotamin in niedrigen Dosen die glukosevermittelte Freisetzung von Insulin, was von Alleyassine und Lee [6] am isolierten Pankreas des Kaninchen gezeigt wurde. Von Rothlin [10] wurde tierexperimentell gezeigt, daß die adrenalinvermittelte Hyperglykämie durch Ergotamin vollständig neutralisiert werden kann.

Von Hetenyi und Pogany und von Grunke [zit. nach 120] wurde gezeigt, daß Ergotamin auch beim Menschen die postprandiale Hyperglykämie hemmt.

5. Pharmakokinetik

Im Stoffwechsel von Ergotamin spielt die Leber eine zentrale Rolle. Von Meszaros und von Nimmerfall und Rosenthaler [zit. nach 30] wurde an Rhesusaffen und Ratten nachgewiesen, daß der größte Teil von intravenös, oral oder intraduodenal appliziertem Ergotamin in die Galle ausgeschieden wurde. Die hauptsächliche Exkretion geschieht über die Fäces. Ein enterohepatischer Kreislauf scheint für Ergotamin keine große Bedeutung zu besitzen [zit. nach 31].

Aellig und Nüesch [1] beschrieben die Pharmakokinetik mehrerer Mutterkornalkaloide beim Menschen. Nach diesen Untersuchungen

vergehen nach Gabe von 1,0 mg Ergotamin p.o. maximal 2,1 Std. bis zum Erreichen des höchsten Plasmaspiegels von 1,52 ng-äquiv./ml. Die Hauptabsorptionshalbwertszeit liegt bei 0,38 Std. Für die Plasmahalbwertszeiten existieren eine kurze α -Phase von 2,7 Std. nach oraler Gabe, von 1,9 Std. nach intravenöser Gabe, und eine längere β -Phase von 21 Std. sowohl für die orale als auch intravenöse Gabe. 4,3% werden nach oraler Gabe und 6,7% nach intravenöser Gabe im Urin ausgeschieden, daraus folgt, daß der Rest über die Fäces ausgeschieden wird. Setzt man einen gleichen Metabolismus nach oraler und intravenöser Gabe voraus, läßt sich aus dem Quotienten der Urinexkretion nach oraler zu intravenöser Gabe eine Absorption des oral gegebenen Ergotamins von 62% errechnen [1].

Radioimmunologisch bestimmten Ala-Hurula et al. [5] die Plasmaspiegel beim Menschen nach oraler, rektaler und intramuskulärer Applikation von Ergotamin. Nach 2 mg Ergotamin oral war der höchste Plasmaspiegel von 0,36 ng/ml nach 2 Std. erreicht, nach 2 mg einer Ergotamin-Coffein-Kombination rektal war nach 3 Std. der höchste Plasmaspiegel von 0,39 ng/ml erreicht. Nach intramuskulärer Gabe von 0,5 mg Ergotamin war der höchste Plasmaspiegel von 1,94 ng/ml bereits nach einer halben Stunde erreicht. Nach 24 - 48 Std. kam es bei allen Darreichungsformen zu einem erneuten Anstieg des zwischenzeitlich nicht mehr nachweisbaren Plasmaspiegels auf Werte von 0,38 ng/ml [5].

In einer weiteren Untersuchung von Ala-Hurula et al. [4] wurden die Plasmaspiegel nach oraler Gabe an 3 aufeinanderfolgenden Tagen von jeweils 2 mg Ergotamin bestimmt. Hier zeigte sich bei den bekannten anfänglichen Plasmaspiegeln ein erneuter Anstieg des Plasmaspiegels 6 Tage nach der letzten Applikation auf 0,7 ng/ml. Der Grund dafür ist unbekannt, in Frage kommen möglicherweise unterschiedliche Verteilung im Gewebe oder aktive Metabolite des Ergotamin [70].

Friedmann und Storch [zit. nach 32] wiesen einen besseren Antimigräneeffekt von oral gegebenem Ergotamin nach, wenn es zusammen mit Coffein verabreicht wurde.

Schmidt und Fanchamps [zit. nach 32] wiesen mit radioaktiv markiertem Ergotamin eine höhere Urinausscheidung nach, wenn das Ergotamin mit Coffein kombiniert wurde. Die diuretische Wirkung des Coffeins wurde hierfür ausgeschlossen. Die Plasmaspiegel der Ergotamin-Coffein-Kombination waren höher und wurden schneller erreicht.

Es wurde bereits gesagt, daß die Leber das zentrale Organ des Metabolismus von Ergotamin ist. In ihr erfährt das Molekül eine ausgeprägte Biotransformation. Nach Rothlin [zit. nach 34] erscheint nur ein Tausendstel bis Zehntausendstel einer ursprünglich gegebenen Menge im Urin noch als pharmakologisch aktiver Metabolit. Welches diese Metabolite sind, ist noch relativ unbekannt. Hauptsächlich wird das Ergotaminmolekül am Prolinring der trizyklischen Peptidhälfte biotransformiert, wodurch Glutaminsäurederivate entstehen [33].

6. Toxizität und Nebenwirkungen

Verschiedentlich wurde schon deutlich, daß Ergotamin in höheren, als den therapeutischen Dosen zu einer verstärkten und damit irgendwann zu einer unerwünschten Wirkung führt. In Tierversuchen ist es möglich, die akute Toxizität einer bestimmten Dosis Ergotamin – meist die LD₅₀ – genauso wie die chronische Toxizität einer über längere Zeit gegebenen Dosis zu ermitteln. Dies verbietet sich beim Menschen, d.h. es wäre höchstens möglich, die Reaktion des Menschen auf therapeutische Minimal- bzw. Maximaldosen zu erfassen. So erscheinen in der Literatur meistens Beschreibungen der Toxizität von Ergotamin am Menschen aufgrund von akzidentellen oder aus früheren Zeiten epidemiologischen Vergiftungen wobei keine sichere Zuordnung einer bestimmten Dosis Ergotamin zu einer bestimmten Nebenwirkung möglich ist.

6.1 Toxizität beim Tier

Für die tödliche Dosis, LD_{50} mg/kg, ergaben sich bei Untersuchungen an Säugetieren Werte von 265 mg Ergotamin i.v. bei Mäusen, 38 mg i.v. bei Ratten und nur 3,0 mg i.v. bei Kaninchen, die sich damit als am empfindlichsten erwiesen. Die tödliche Dosis bei oraler Applikation liegt 12- bis 180-fach höher [42].

In tierexperimentellen Untersuchungen von Rothlin und von Davis et al. [zit. nach 43] wurde nach subtoxischen und toxischen Dosen von Ergotamin gewöhnlich Ruhelosigkeit, Mydriasis, Piloerektion, Tachypnoe, Erbrechen und Krämpfe gesehen.

6.2 Toxizität beim Menschen

6.2.1 Toxische Erscheinungen an den Gefäßen

In früheren Jahrhunderten trat der Ergotismus - so wird die Gesamtheit aller toxischen Erscheinungen der Mutterkornalkaloide und insbesondere des Ergotamins bezeichnet - epidemieartig auf, wenn das vom Pilz *Claviceps purpurea* infizierte Getreide vermahlen und zu Brot verbacken wurde.

Erste Erwähnung fand nach Merhoff und Porter [74] der die Extremitäten befallende Ergotismus bereits im 9. Jahrhundert n. Chr., im 11. Jahrhundert n. Chr. wurde ein "Feuer" beschrieben, unter dem "die Menschen sich krümmten", womit der Ergotismus mit Wirkung auf das ZNS gemeint war.

Im Mittelalter wurde die Krankheit, ähnlich wie die Pest, für ansteckend gehalten, und die von ihr befallenen Menschen wurden isoliert. Da man die Krankheit auch als eine Strafe Gottes ansah, erwählte man den Hl. Antonius als den Fürsprecher dieser Kranken, was in der Kunst z.B. von Mathias Grünewald in seinem Isenheimer Altar (1512 - 1515) dargestellt wurde [73]. Hieraus

erklärt sich auch die Bezeichnung des Ergotismus als das "Hl. Antonius Feuer".

In dem ebenfalls gebräuchlichen Ausdruck "Kribbelkrankheit" klingt schon aus unserem heutigen Wissensstand der Befall der Gefäße an, denn damals wie heute führen die Ischämien an Fingern, Armen oder Füßen zunächst zu Taubheitsgefühl, Gefühllosigkeit, Kribbelparästhesien, Kälte und Zyanose. Weiter wird in den zahlreichen Fällen der Literatur berichtet über Pulslosigkeit und Claudicatio intermittens im Sinne einer arteriellen Verschlusskrankheit bis zum drohenden Verlust ganzer Extremitäten [3, 11, 15, 37, 56, 57, 59, 61, 63, 71, 73, 74, 98, 119, 125].

Heutzutage tritt der Ergotismus zumeist sporadisch nach Anwendung des therapeutisch genutzten Ergotamins auf. In den Fallbeschreibungen liegt in der Mehrzahl eine chronische Anwendung maximaler oder auch therapeutisch empfohlener Richtdosen vor. Sehr viel seltener kommt es zu akuten Krankheitserscheinungen nach kurzfristiger Anwendung und Einnahme geringer therapeutischer Dosen [15, 125].

Befallen werden die Gefäße vor allem der Extremitäten, wobei die Beine am meisten betroffen werden [74]. Jedoch können ebenso die Arme einzeln oder beidseits [74], oder sogar alle vier Extremitäten gleichzeitig beteiligt sein [57, 71].

Der Ergotismus führt an den Gefäßen zu typischen angiographischen Bildern. Dabei zeigen sich glattwandige, generalisierte, bis in die Peripherie reichende Verengungen der Extremitätenarterien als Ausdruck eines arteriellen Gefäßspasmus. Seltener sieht man umschriebene und unregelmässige Stenosen der Gefäße, dem Bild einer Arteriosklerose ähnlich. Obwohl ebenfalls selten, können sich aufgrund der Stase Thromben bilden, die als Füllungsdefekte innerhalb der Gefäßlumina imponieren [61]. Manchmal entwickeln sich um die Stenosen Kollateralgefäße, die nach Rekanalisierung der Stenosen wieder verschwinden [74].

Toxische Effekte des Ergotamins werden auch auf der venösen Gefäßseite beschrieben. Als seltene Nebenwirkung wurden schon von von Storch [zit. nach 45] Schmerzen an varikösen Venen beschrieben. Clarke [zit. nach 45] beschrieb einen Spasmus der Vena saphena über mehrere Stunden nach Ergotamintartrat, Carter [zit. nach 45] beschrieb eine Thrombophlebitis nach einer einmaligen Dosis von Ergotamintartrat bei drei Patienten, von denen zwei eine Varikosis hatten.

Neben dem häufigen Befall von Extremitätenarterien finden sich auch Berichte, wo Gefäße anderen Ursprungs befallen sind. Angiographisch wurde bei einer Frau, die innerhalb von 3 Tagen 10 mg Ergotamintartrat rektal aufgenommen hatte, eine Konstriktion der Aorta und ihrer großen Äste nachgewiesen. Die Nierenarterien zeigten beidseits eine Stenose, die Kreatinin-Clearance war in der akuten Phase erniedrigt und stieg nach Absetzen des Ergotamins wieder an [35]. Bei Befall der Nierenarterien ist das angiographische Bild nicht von einer fibromuskulären Hyperplasie zu unterscheiden [11, 61].

Bei einer Migränepatientin entwickelte sich nach chronischer Einnahme von Ergotamintartrat, das abwechselnd mit dem anderen Mutterkornalkaloid Methysergid eingenommen wurde, ein Spasmus der Carotis interna mit begleitender Ptosis, Nystagmus, Hypalgesie und Facialislähmung [100].

Über den Befall der Coronararterien wird mehrfach berichtet. 1929 wurde von Labbé [zit. nach 44] beschrieben, wie eine Frau Zeichen einer Angina pectoris entwickelte, die zur Behandlung einer Thyreotoxikose 0,5 mg Ergotamin i.m. erhalten hatte. Goldfischer [40] berichtet von einer 35-jährigen Migränepatientin, die nach 2,0 mg Ergotamin oral und 0,5 mg Ergotamin i.m. einen Herzinfarkt erlitt. Von Bernreiter [9] wird ein ähnlicher Fall berichtet. Benedict und Robertson [8] berichteten von einer 47-jährigen Frau mit einer Hyperthyreose in der Anamnese, die nach Einnahme von 8,75 mg Ergotamintartrat innerhalb von 9 Tagen zunächst Zeichen einer Angina pectoris entwickelte und

wenig später verstarb. Zuletzt berichteten Yasue et al. [126] von einer 45-jährigen Patientin, die nach 2 mg Ergotamintartrat einen Myocardinfarkt mit einem sowohl coronarangiographisch als auch elektrokardiographisch objektiviertem Spasmus der rechten Coronararterie entwickelte.

6.2.2 Toxische Erscheinungen am ZNS

In den Beschreibungen des Ergotismus von großen Epidemien vergangener Jahrhunderte wird zwischen einem "Ergotismus gangränosus" mit vorwiegend peripheren ischämischen Symptomen und einem "Ergotismus convulsivus" unterschieden. Der Ergotismus convulsivus ging einher mit zentralen generalisierten oder fokalen Krämpfen und anderen zentralnervösen Symptomen. Epidemisch auftretender Ergotismus ist in Westeuropa zuletzt in Südfrankreich 1951 beschrieben worden [74] und wurde in neuerer Zeit aus Indien 1975 und Äthiopien 1977 berichtet [79].

Abgesehen von diesen Einzelfällen von Epidemien ist heutzutage Ergotismus auf Überdosierungen des therapeutisch genutzten Ergotamins zurückzuführen, und fast ausnahmslos liegen Beschreibungen des Ergotismus gangränosus vor. Die zentrale Form des Ergotismus früherer Jahre wird deswegen heute auf Vergiftungen durch Mischformen verschiedener oder verunreinigter Ergotaminderivate zurückgeführt [46].

Gupta und Strobos [50] berichteten von einer Patientin, die nach einer chronischen Vergiftung mit Ergotamin eine bilaterale Papillitis entwickelte. Nach Auffassung der Autoren ist diese Papillitis auf eine Ischämie im Versorgungsgebiet des N. opticus zurückzuführen gewesen.

In einer kontrollierten, klinischen Doppelblindstudie über die Wirksamkeit von Ergotamin verglichen mit Placebo fand Waters [122] bei 15% der untersuchten Migränepatienten Übelkeit und Erbrechen als Nebenwirkung nach 2-3 mg Ergotamintartrat oral.

Roswell et al. [105] fanden in Untersuchungen an 24 Migränepatienten, die Ergotamin allerdings in sehr unterschiedlichen Dosen eingenommen hatten, bei 79% der Patienten nach Absetzen des Ergotamins verstärkte Kopfschmerzen im Sinne eines Rebound-Phänomens. Diese Kopfschmerzen hielten ca. 3 Tage an, bei 92% der Patienten waren sie nach 2 Wochen verschwunden. Die vor allem nach täglichen und sich ständig steigenden Dosen von Ergotamin auftretenden Kopfschmerzen führen im Sinne eines circulus vitiosus zu weiter erhöhten Dosen mit allen möglichen Folgen einer Ergotaminvergiftung.

6.2.3 Toxische Wirkung auf das periphere Nervensystem

Obwohl Gefühllosigkeit, Kribbelparästhesien, Muskelschwächen im Bereich des N. radialis oder N. peroneus und Abschwächung sensorischer Sinnesqualitäten in vielen Fällen von Ergotaminvergiftungen beschrieben werden [56, 57, 59, 63, 74, 98], werden diese peripheren neurologischen Komplikationen nicht auf einen direkt neurotoxischen Effekt des Ergotamins zurückgeführt, sondern man sieht sie als eine Folge der arteriellen Unterversorgung im Bereich des betroffenen peripheren Nerven an [74].

6.2.4 Verstärkte Toxizität durch andere Krankheiten oder begleitende Medikation

Seit langem ist bekannt, daß verschiedene Bedingungen zu einem leichteren Auftreten der Nebenwirkungen des Ergotamins führen, wie z.B. Fieber, Sepsis, Mangelernährung, Thyreotoxikose, Nierenkrankheiten, Hypertonus, Koronarinsuffizienz und arterielle Durchblutungsstörungen [49]. So ist eine Fallbeschreibung von von Katz und Massry [60] verständlich, die von einem Patienten mit Virushepatitis berichteten, der nach normalen therapeutischen Dosen von Ergotamin oral einen verlängerten Arterienspasmus in allen vier Extremitäten entwickelte. Von Whelton et al. [zit. nach 49] wird von einem Patienten berichtet, der jahrelang Ergo-

taminderivate einnahm und bei Neuauftreten eines Leberschadens eine schwere periphere Gangrän entwickelte. Hansteen et al. [54] berichteten von einer 29-jährigen Patientin mit portosystemischen Shunt infolge eines Banti Syndrom's, die nach 1 mg Ergotamin oral schwere Ischämien in allen Extremitätenarterien entwickelte. Diese schwere Reaktion wird auf den fehlenden first pass effect der Leber infolge des Shunts zurückgeführt.

Auf die mögliche synergistische, vasokonstriktorische Wirkung von Ergotamin und Nikotin wiesen Fielding et al. [36] hin, die von einer Patientin berichteten, die als starke Raucherin (30 Zigaretten/Tag) eine Überdosis von 14 mg Ergotamin eingenommen hatte, wonach sie einen akuten Ergotismus beider Beine entwickelte.

Das Antibiotikum Oleandomycin verstärkt nach Hayton [zit. nach 49] die Wirkung von Ergotamin.

6.2.5 Teratogene Wirkung und Anwendung während der Gravidität

In systematischen Studien an Mäusen, Ratten und Kaninchen wurde von Grauwiler und Schön [zit. nach 47] der embryotoxische Effekt von Ergotamin untersucht. Nach Gabe von Ergotamin in der Phase der Organogenese der Tragzeit erhöhte sich die pränatale Sterblichkeit bei Ratten um 50%, bei anderen Tierarten führte es zu verzögerter Knochenentwicklung. Diese Befunde werden auf die vasokonstriktorische Wirkung an uterinen Gefäßen und nicht auf eine direkt toxische Wirkung des Ergotamins am Fetus zurückgeführt [47]. Zur Bedeutung dieser Ergebnisse beim Menschen geht aus den Untersuchungen von Waincott et al. [121] hervor, dass Häufigkeit und Typ von Mißbildungen bei Kindern, deren Mütter an Migräne litten und zu 50% im ersten Drittel der Schwangerschaft ergotaminhaltige Medikamente unterschiedlicher Dosierungen eingenommen hatten, verglichen mit einer Normalpopulation genau gleich waren.

Wegen seiner konstriktorischen Wirkung auf den Uterus besteht bei einer Schwangerschaft eine Kontraindikation für die Anwendung ergotaminhaltiger Präparate.

Wie aus Untersuchungen mit anderen Derivaten der Mutterkornalkaloide geschlossen wird, muß mit dem Auftreten von Ergotamin in der Milch stillender Mütter und pharmakodynamischer Effekte beim Säugling gerechnet werden [48].

6.3 Histopathologische Befunde zur Toxizität des Ergotamins

Umfangreiche tierexperimentelle Befunde über die morphologischen Veränderungen an Gefäßen infolge von Ergotismus liegen von Lund vor [72]. Hier findet sich auch ein guter Rückblick auf frühere Ergebnisse morphologischer, tierexperimenteller Untersuchungen. Bereits 1883 beschrieb v. Recklinghausen [zit. nach 72] die hyaline Degeneration von Gefäßen mit begleitenden hyalinen Thromben an Präparaten des durch Ergotismus gangränös gewordenen Hahnenkammes. Lund selbst [72] beobachtete an Rattenschwänzen die sich entwickelnden Veränderungen durch den Ergotismus gangränosus. Im Anfangsstadium waren die Wände der Schwanzarterien verdickt, die Intima zeigte Fältelungen, die zu Lumeneinengungen führte. In der Lamina elastica zeigten sich girlandenförmige Veränderungen. Später kam es an der Intima der Gefäße zu polsterartigen Proliferationen, perivaskulär zu einem interstitiellen Ödem mit Leukozyteninfiltrationen. Thromben zeigten sich zuerst auf venöser Seite, später im arteriellen Stromgebiet mit den nachfolgenden Zeichen der Nekrose in allen Gewebsteilen. Die Haut war früher als das andere Gewebe geschädigt. Ferner zeigte Lund, daß für die Entstehung der Nekrosen die Thromben nicht als primäre, ursächliche Faktoren anzusehen sind, sondern daß sie sich sekundär nach Entstehung der Nekrose entwickeln [72].

Histomorphologische Befunde beim Menschen sind bis heute recht selten und stammen meistens von notfallmäßig amputierten Extre-

mitäten. Generell sind sie den tierexperimentellen Befunden ähnlich. Es fanden sich in den Gefäßen deutliche Endothelproliferationen mit obturierenden Thromben [119], deutliche hyaline Fibrosen der Media, Fragmentation der Lamina elastica ext. und Einlagerung von kollagenen Fasern in die Adventitia [89]. Ähnliche histomorphologische Befunde fanden auch Zschiedrich et al. [128]. Von Wienert wird ein Fall eines anokutanen Ergotismus gangränosus vorgestellt [123]. Eine Patientin hatte jahrelang 3 - 5 ergotaminhaltige Suppositorien täglich eingenommen. Der mikroskopische Befund von Probeexcisionen aus dem Randbereich der Ulzerationen zeigte verdickte, kleinzellig infiltrierte Gefäßwände, obliterierte Lumina der Gefäße vom Stratum papillare zur Subcutis reichend, verstreute einzelne Nekroseherde und im angrenzenden Bereich polymorphzellige Infiltrationen [123].

7. Spezielle Problematik

Wie bereits in den Abschnitten über die Toxizität des Ergotamins deutlich wurde, resultieren die heutigen Kenntnisse über den Ergotismus meistens aus Fallbeschreibungen akuter oder chronischer Verlaufsformen von Ergotaminintoxikationen. Nur vereinzelt wurde systematisch in klinisch-experimentellen Studien die Wirkung des Ergotamins auf die periphere Durchblutung untersucht. Bereits 1970 wiesen Yao et al. [125] in ihrer Fallbeschreibung darauf hin, daß in distalen Gefäßen noch eine Vasokonstriktion mit peripherer Minderdurchblutung zu beobachten ist, wenn bereits angiographisch ein Gefäßspasmus nicht mehr nachzuweisen ist. Dige-Petersen et al. [29] zeigten 1977, daß der Arm-Knöchelarterien-Blutdruckgradient bei 13 Patienten, die regelmäßig über längere Zeit Ergotamintartrat in Dosen von 1-5 mg pro Tag als Suppositorien eingenommen hatten, nach Absetzen des Ergotamins innerhalb von 2 Tagen von zuvor pathologisch erniedrigten Werten (8 mm Hg) auf normale Werte (14 mm Hg) anstieg. Vor Unterbrechung der Ergotaminmedikation hatten die Patienten klinisch-angiologisch keine Auffälligkeiten gezeigt. Für dieses Phänomen benutzten Dige-Petersen et al. den Begriff des "Subklinischen Ergotismus" [29].

Von Leinonen [64] wurde 1980 bei 6 Patienten mit z.T. erheblicher Ergotamin-Überdosierung eine Reduktion der mittels Xe^{133} -Clearance gemessenen Muskeldurchblutung beschrieben. Auch diese Ergebnisse stützten die Annahme einer eingeschränkten peripheren Durchblutung während einer Ergotaminmedikation ohne eindeutige klinische Symptomatik.

In einer klinisch-experimentellen Studie legten Tfelt-Hansen et al. [117] 1980 erstmals Ergebnisse über Auswirkungen einer einmaligen intravenösen Gabe von 0,5 mg Ergotamin auf die peripheren Arterien vor. Ergotamin bewirkte hier eine lang anhaltende Vaskonstriktion der peripheren Arterien, was sich durch eine Verminderung des peripheren systolischen Blutdruckes - gemessen mittels strain-gauge-Plethysmographie - bis 22 Std. nach Gabe des Ergotamins bemerkbar machte [117].

Wie ist nun das Risiko einer eingeschränkten peripheren Durchblutungssituation während einer Ergotaminmedikation einzuschätzen? Bestehen hierbei Unterschiede zwischen einer akuten einmaligen Anwendung in therapeutischen Dosen und einer chronischen Medikation mit Ergotamin? Um sich systematisch der Beantwortung dieser Fragen nähern zu können, lag es nahe, zunächst die Durchblutungssituation in Armen und Beinen nach einmaliger Gabe von Ergotamin innerhalb therapeutischer Dosen zu untersuchen. In der eigenen, hier vorliegenden klinisch-experimentellen Untersuchung sollten folgende Arbeitshypothesen gestützt oder verworfen werden:

- 1) Ergotamin bewirkt schon in therapeutischen Dosen eine Verminderung der peripheren Durchblutung.
- 2) Die Einschränkung der Durchblutung ist bei minimaler und maximaler therapeutischer Dosis dosisabhängig.
- 3) Die Durchblutungs einschränkung ist im Bereich kleiner Arterien ausgeprägter als im Bereich der großen Extremitätenarterien.

In einer Prospektivstudie wurde daher im Akutversuch über mehrere Stunden die Durchblutungssituation an den Extremitäten nach oraler Applikation einer niedrigen und der maximal zulässigen Dosis Ergotamintartrat untersucht. Hierfür boten die Venenverschlußplethysmographie zur Registrierung der Durchblutung in einzelnen Extremitätensegmenten und das Ultraschall-Doppler-Verfahren zur Registrierung des Blutdruckes in einzelnen Arterien eine gute Möglichkeit.

8. Methodik

8.1. Venenverschlußplethysmographie

8.1.1 Grundlagen und Meßprinzip

Die Venenverschlußplethysmographie (VVP) ist eines der ältesten Verfahren zur unblutigen quantitativen Messung der Extremitätendurchblutung. In der klinischen angiologischen Diagnostik lassen sich mit ihr Aussagen über den Funktionszustand sowohl des arteriellen als auch des venösen peripheren Gefäßsystems machen. Eine Blutdruckstaumanschette wird auf einen Druck aufgepumpt, der über dem venösen, jedoch unterhalb des diastolischen arteriellen Blutdruckes liegt. Hierdurch wird distal der Manschette der venöse Rückfluß blockiert, der arterielle Einstrom in den zu untersuchenden Extremitätenabschnitt bleibt dagegen unbehindert. Der so erfolgte Blutstau führt zu einer Volumenzunahme des distal der Staumanschette liegenden Extremitätensegmentes, die dem arteriellen Einstrom proportional ist. Die Registrierung der Volumenänderung kann mit Hilfe eines wasser- oder luftgefüllten Zylinders, einer luftgefüllten Manschette oder neuerdings eines Quecksilberdehnungsmeßstreifens erfolgen [13, 75, 112].

8.1.2 Verwendete Apparatur

Die eigenen Untersuchungen wurden mit einem Venenverschluß-plethysmographen durchgeführt, der mit Quecksilberdehnungsmeß-fühlern arbeitet. Diese Messapparatur wird auch als Strain-gauge-Plethysmographie bezeichnet. Der Vorteil dieses Meßverfahrens besteht gegenüber der Luftplethysmographie darin, daß es mit sehr geringem Aufwand arbeitet und Volumenänderungen bereits zu Beginn des Meßvorganges linear und exakt erfaßt [95].

Das verwendete Gerät ist ein Zwei-Kanal-Schreiber, [Angiologie-Messplatz "Berlin", VVP Periquant 3500 nach Dr. Ing. Gutmann, Eurasburg]. Es verfügt über eine Pneumatik-Einheit, die innerhalb 1 sec. subdiastolische Drucke (60 mm Hg) und innerhalb 3 sec. suprasystolische Drucke (220 mm Hg) in der um die Extremität liegenden Staumanschette aufbauen kann. Die Meßfühler bestehen aus aneinandergereihten Plastikgliedern, in denen ein quecksilbergefüllter Silikonschlauch verläuft. Durch die Plastikglieder erreicht man eine thermische Isolation des Quecksilberschlauches, Reibung und Auflagedruck werden verringert, und der Auflagedruck wird auch während der Umfangsänderungen relativ konstant gehalten, was exakte Meßergebnisse garantiert. Bei Dehnung des Meß-fühlers wächst nun mit seiner Länge der elektrische Widerstand der Quecksilbersäule. Die über Zuleitkabel an die Meßbrücke des Gerätes vermittelten elektrischen Werte werden über einen Spezial-Analog-Digital-Wandler direkt in Durchblutungswerte umgerechnet und in ml/100 ml Gewebe/min angegeben. Die plethysmographischen Kurven werden über einen Kompensationsschreiber aufgezeichnet. Ferner enthält die Apparatur Schaltkreise, die automatisch eine genaue Abstimmung der Stau- und Meßvorgänge ermöglichen.

8.1.3. Meßparameter

8.1.3.1 Ruhedurchblutung (RD)

Unter Ruhedurchblutung versteht man die am ruhig liegenden Probanden unter konstanten äußeren Bedingungen gemessene Blutmenge, die pro Zeiteinheit in eine Extremität bzw. in ein Extremitätensegment einströmt.

Nach Bollinger [13] variiert die Ruhedurchblutung bei Normalpersonen an den Unterarmen im Bereich des größten Unterarmumfanges zwischen 2 und 5 ml/100 ml Gewebe/min. Vom gleichen Autor wird für die Ruhedurchblutung bei Normalpersonen an den Unterschenkeln im Bereich des größten Wadenumfanges ein Wert zwischen 1 und 4 ml/100 ml Gewebe/min angegeben. Die Ruhedurchblutung an den Füßen oberhalb oder unterhalb des Sprunggelenkes liegt ebenfalls zwischen 1 und 4 ml/100 ml Gewebe/min [13].

Grundsätzlich liegen die Werte der Ruhedurchblutung an der oberen Extremität meist höher als an der unteren Extremität. Ferner ist die Streuung der Werte nicht nur bei verschiedenen, sondern auch derselben Person erheblich, weswegen aus einem Über- bzw. Unterschreiten der angegebenen Grenzen noch nicht auf ein pathologisches Geschehen geschlossen werden darf [13].

Die Ruhedurchblutung unterliegt in Beobachtungen über mehrere Stunden zyklischen Schwankungen von 20 - 30% ohne gerichtete Tendenz um den jeweiligen arithmetischen Mittelwert, die individuell verschieden stark ausgeprägt sein können [112]. Sie wird durch neurovegetative, humorale und thermische Faktoren beeinflusst. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, bei Untersuchungen den Wert der RD aus dem Mittelwert von 3 - 8 Einzelwerten zu bilden [13]. Als Besonderheit der Ruhedurchblutung an den Füßen sei erwähnt, daß hier Schwankungsbreiten bis zu 50%, jedoch ohne gerichtete Tendenz, um die jeweiligen Mittelwerte festzustellen sind [112].

Mit zunehmendem Alter steigt die Ruhedurchblutung besonders an den Unterarmen. Bei jüngeren Frauen finden sich niedrigere Werte der RD als bei gleichaltrigen Männern [13]. Die klinische Validität der Ruhedurchblutungswerte ist relativ gering.

8.1.3.2 Reaktive Hyperämie (RH)

Unter der reaktiven Hyperämie versteht man die Durchblutungsgröße einer Extremität, die einer künstlichen oder durch Arbeit ausgelösten Ischämie folgt. Bei der VVP erzeugt man eine totale arterielle Drosselung von 3 - 5 Minuten Dauer, der nach Lösen des Staus eine maximale Durchblutungsreaktion folgt. Nur hierdurch gewinnt man eine relevante Aussage über die arterielle Durchblutungsreserve der untersuchten Extremität.

Im allgemeinen werden folgende Meßparameter zur Charakterisierung der reaktiven Hyperämie angegeben:

- a) der first flow: der erste innerhalb von 15 Sekunden nach Beendigung der arteriellen Staus gemessene Bluteinstrom
- b) der peak flow: der größte gemessene Bluteinstrom im Verlauf einer reaktiven Hyperämie
- c) die peak flow time: die Zeit vom Lösen des arteriellen Staus bis zum Erreichen des peak flow
- d) die Abklingzeit der Hyperämie: die Zeit, die vergeht, bis wieder Ruhedurchblutungswerte erreicht sind.

Bei Gesunden entspricht der first flow dem peak flow, und die peak flow time liegt zwischen 5 und 15 Sekunden [13, 112]. Nach Bollinger liegt die Abklingzeit an den Waden bei Gesunden bei $30 \pm 11,7$ Sekunden [13], Schütz gibt als Normalwerte an den Waden Zeiten von 97 ± 33 Sekunden an [112].

Aus Tabelle 1 a) - c) sind Normalwerte der reaktiven Hyperämie ersichtlich, wie sie von verschiedenen Untersuchern angegeben werden.

Tab. 1 a)

Autor	Fall- zahl	Okklu- sions- dauer	first flow ml/100 ml/ min	peak flow ml/100 ml/ min	Methode	Meß- stelle
Eichna, L.W. Wilkins, R.W. ①	18	5 min	23{14-38}	-	VVP (Wasser)	Wade
Hillestrand L.K. ①	48	5 min	-	28,2±27,6	VVP (Wasser)	Wade
Strandell, T. Wahren, J. ①	10	5 min	36,3±7,2	-	VVP (Luft)	Wade
Dahn,J. ①	104	3 min	21,3±7,7	26,5±8,5	VVP (Luft)	Wade
Steinle, H. ①	85	3 min	21,9	-	VVP (Luft)	Wade
Schütz, R.-M. ②	482	3 min	17,02±5,9	-	VVP (Luft)	Wade

Tab. 1 b)

Autor	Fall- zahl	Okklu- sions- dauer	first flow ml/100 ml/ min	peak flow ml/100 ml/ min	Methode	Meß- stelle
Schütz, R.-M. ②	64	3 min	10,77±3,41	-	VVP (Luft)	Fuss
Ehringer, H. ③	93	5 min	8,81±4,23	12,23±4,0	VVP (Wasser)	Fuss

① [zit. nach 13] ② [112] ③ [10]

Tab. 1 c)

Autor	Fall- zahl	Okklu- sions- dauer	first flow ml/100 ml/ min	peak flow ml/100 ml/ min	Methode	Meß- stelle
Eichna, L.W. Wilkins, R.W. ①	28	5 min	31 [24-42]	-	VVP (Wasser)	Unter- arm
Steinle, H. ①	85	3 min	29,3	-	VVP (Luft)	Unter- arm
Bollinger, A. ①	41	3 min	39,9±7,7	-	VVP (Luft)	Unter- arm
Schütz, R.-M. ②	112	3 min	29,17±6,36	-	VVP (Luft)	Unter- arm
Ehringer, H. ③	48	5 min	29,96±7,28	29,96±7,28	VVP (Wasser)	Unter- arm

① [zit. nach 13] ② [112] ③ [10]

Bei Patienten mit Durchblutungsstörungen, zu deren Objektivierung vor allem die Meßparameter der reaktiven Hyperämie herangezogen werden, tritt der peak flow verzögert ein und erreicht niedrigere Werte als bei Gesunden. Auch die Abklingzeit ist deutlich verlängert. So spricht Bollinger [13] von einer schweren Angiopathie bei peak flow-Werten an der Wade unter 5 ml/100 ml Gewebe/min, von einer mittelgradigen bei Werten von 5 - 10 ml/100 ml Gewebe/min und von einer leichten Angiopathie bei Werten von 10 - 15 ml/100 ml Gewebe/min.

Wie die Ruhedurchblutung unterliegt auch die reaktive Hyperämie bei Verlaufsbeobachtungen über mehrere Stunden einer Schwankungsbreite von 20 - 30% ohne gerichtete Tendenzen um die jeweiligen Mittelwerte [112].

8.1.4 Zur methodischen Dignität der VVP

Mittels VVP ist es nicht möglich, zwischen nutritiver und nicht nutritiver Durchblutung zu unterscheiden [13, 112]. Es läßt sich nur die Gesamtdurchblutung des untersuchten Extremitätensegmentes bestimmen. Zwar repräsentiert die Messung am Fuß ein Gliedmaßensegment mit einem hohen Hautanteil, die Messung an der Wade ein Gliedmaßensegment mit hohem Muskelanteil, jedoch läßt sich nicht sicher zwischen Haut- und Muskeldurchblutung differenzieren. Dennoch gewinnt man durch Simultanmessungen an Wade und Fuß einen wesentlich höheren Informationsgehalt über den Funktionszustand der Extremitätendurchblutung. So tritt bei Patienten mit pAVK im Gegensatz zu Gesunden der peak flow am Fuß verzögert ein, und die Abklingzeit am Fuß ist verlängert [112].

Neben dem bereits angesprochenen Anwendungsbereich der VVP in der Diagnostik von Durchblutungsstörungen eignet sich die Methode auch zur Objektivierung der Wirkung von gefäßaktiven Pharmaka. Hierbei werden bei akut induzierten Durchblutungsbeeinflussungen die Parameter der Ruhedurchblutung und Drosselungs-hyperämie zur Objektivierung herangezogen, während sich Langzeittherapieeffekte vor allem in einer Veränderung der peak flow time und der Abklingzeit widerspiegeln [112].

8.1.5 Angewandte Untersuchungstechnik

Alle Untersuchungen wurden am horizontal liegenden Patienten durchgeführt. Die Beine wurden leicht gespreizt und mit durchgestreckten Knien auf Schaumstoffpolstern in Herzhöhe gelagert. Fingerbreit oberhalb der Patella wurde eine Staumanschette angelegt, wobei besonders darauf geachtet wurde, daß die Kniekehle freiblieb. Die Meßfühler wurden in Höhe des größten Wadenumfanges und gleichzeitig über dem Fußrücken mit geringer Vorspannung angelegt [51] und mit der Meßbrücke verbunden.

Die Messung am Arm erfolgte, indem der Oberarm etwa um 90° abgespreizt und der Unterarm leicht angewinkelt wurde. Der Arm wurde am Oberarm und der Hand so unterpolstert und gelagert, daß er horizontal auf Herzhöhe lag. Auch hier wurde besonders darauf geachtet, daß es zu keinen Kompressionen im Armbereich kam und die Auflageflächen möglichst gering blieben. Die Staumanschette wurde am Oberarm angelegt, in Höhe des größten Unterarmumfanges wurde der Meßfühler mit geringer Vorspannung angebracht.

Zur Messung der Ruhedurchblutung wurde ein venöser Staudruck von 60 mm Hg über 5 sec gewählt, das Intervall bis zur nächsten Okklusion betrug 15 sec, danach erfolgte automatisch die nächste Messung über 5 sec bei 60 mm Hg, usf... Zur Messung der reaktiven Hyperämie wurde die Staumanschette auf einen suprasystolischen Druck von 220 mm Hg über 3 Min. aufgeblasen. Nach dieser Zeit erfolgten die eigentlichen Messungen der Durchblutung im Rhythmus 5 sec Pause - 5 sec Messung (Staudruck 60 mm Hg). Die Untersuchungsprogramme von RD und RH liefen vollautomatisch ab.

8.1.6 Auswertung der Plethysmogramme

Die plethysmographischen Einflußkurven werden als der Volumenzunahme gleichgerichtete Widerstandserhöhungen registriert. Die Widerstandsänderung verhält sich zum Ausgangswiderstand wie die Volumenzunahme der Extremität zum Ausgangsvolumen. Es gilt:

$$\frac{\Delta R}{R} = \frac{\Delta V}{V}, \text{ wobei } \frac{\Delta V}{V} = 2 \times \frac{\text{Umfangsänderung } [\Delta U]}{\text{Grundumfang } [U]} + \frac{\Delta U^2}{U^2}$$

In der Meßbrücke des Plethysmographen werden die eigentlichen Meßwerte erfaßt. Über einen Rechner wird die am Ausgang der Meßbrücke abgegebene Spannung als Volumenänderung in ml/100 ml Gewebe/min ausgegeben und über einen Kompensationsschreiber auf kalibriertem Papier zusätzlich als Plethysmogramm aufgezeichnet. Typische plethysmographische Kurvenverläufe zeigen die Abb. 2 und 3.

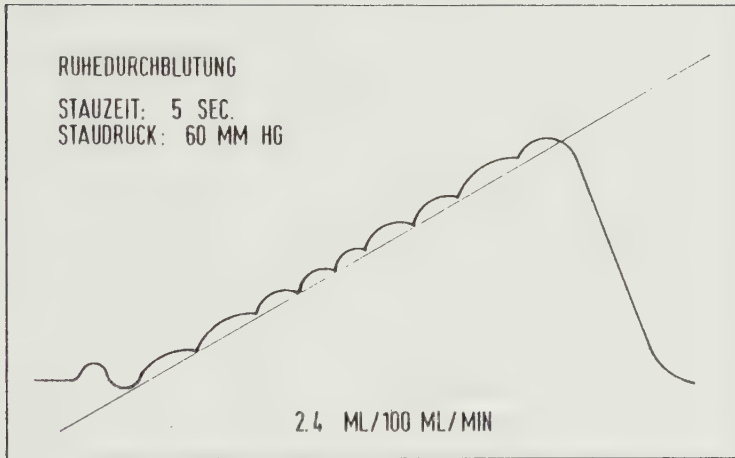


Abb. 2

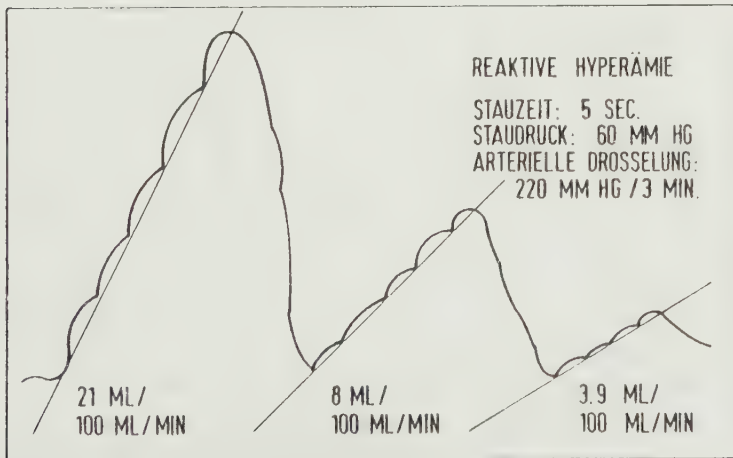


Abb. 3

Zur Bestimmung des arteriellen Einstroms wird die Steilheit des Anstiegs des Plethysmogramms über 4 sec ermittelt. Dies geschieht automatisch über einen Spezial-Analog-Digitalwandler. Um den Einfluß eines evtl. auftretenden Lagerungsartefaktes, das im Moment des Staus ein Wegspringen der plethysmographischen Kurve bewirkt, weitgehend auszuschließen, wird der Beginn der Messung gegenüber dem Stau etwas verzögert. Die Verzögerungszeit hängt von der Steilheit der plethysmographischen Kurve ab, sie verlängert sich, wenn ein solches Artefakt auftritt. Die Abhängigkeit von der Steilheit des Plethysmogramms bewirkt auch, daß die Ausmessung der Kurve immer in der Nähe des Nullpunktes einer Pulsation beginnt. Nach Ablauf der Verzögerungszeit wird zunächst durch 8 Einzelmessungen der Nullwert ermittelt und im Nullwertzähler eingespeichert. Nach der Ermittlung des Nullwertes wird in 120 Einzelmessungen die jeweilige Höhe der plethysmographischen Kurve über dem Nullwert festgestellt und daraus der Mittelwert errechnet. Die errechneten und angezeigten Werte werden dann über einen Meßwertdrucker ausgegeben [106].

Die Abb. 4 gibt das Schema der automatischen Auswertung wieder.

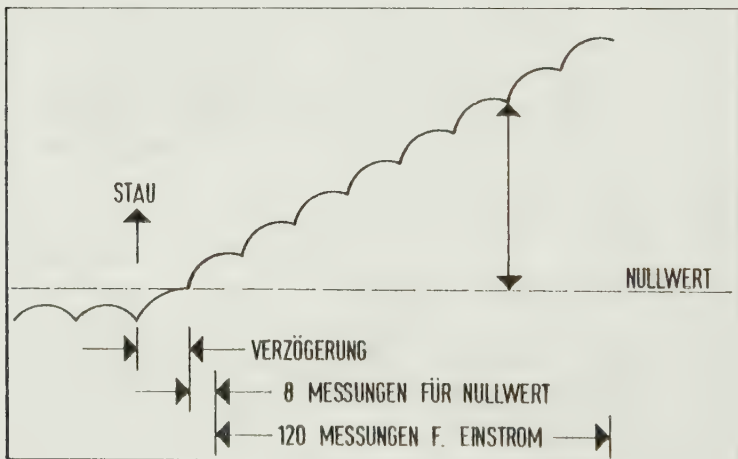


Abb. 4 nach [106]

8.1.7 Meßfehlerbreite und methodische Fehlerbreite

Die bei Luftsegment- und Strain-gauge-Plethysmographen auftretenden apparativen Fehlerbreiten, die über alle Verarbeitungsschritte auftreten, betragen vom Meßfühler bis zur Registrierung ca. 3%, bis zum ausgedruckten Ergebnis ca. 5% und sind damit zu vernachlässigen [107]. Damit ist die Fehlerbreite geringer als bei von Hand ausgerechneten Plethysmogrammen, bei denen geübte Untersucher an derselben Kurve um 3% - 7% differierende durchschnittliche Meßwerte ermitteln [41].

Methodische und reaktive Fehler entstehen durch Behinderung des arteriellen Einstroms durch die Staumanschette, durch einen unvollständigen venösen Verschuß oder durch eine zu große Vorspannung an der Verschußkette der Meßfühler [107].

8.2 Ultraschall-Doppler-Sonographie

8.2.1 Grundlage und Meßprinzip

Die Ultraschall-Doppler-Sonographie hat als unblutiges Verfahren zur Blutdruckbestimmung an einzelnen Arterien in den letzten Jahren breite Anwendung in der klinischen Diagnostik gefunden. Das Prinzip dieses Meßverfahrens beruht auf dem sog. Doppler-Effekt, demzufolge die Schallwellen einer konstanten Frequenz bei Änderung der Entfernung zwischen Beobachtungspunkt und Schallquelle in ihrer Frequenz moduliert werden. Von einer Meßsonde aus, die in Form von Kristallen gleichzeitig Sender und Empfänger enthält, wird kontinuierlich Ultraschall einer Frequenz f unter einem Einfallswinkel α transcutan in ein Blutgefäß gesendet. Durch die sich bewegende Blutsäule wird der Ultraschall in der Frequenz moduliert, bei Strömungsrichtung auf die Schallquelle zu liegt die modulierte Frequenz höher als die Ausgangsfrequenz, bei Strömungsrichtung weg von der Schallquelle liegt diese Frequenz niedriger. In dem Doppler-Gerät wird diese modulierte Frequenz über einen Lautsprecher hörbar gemacht oder über einen Schreiber registriert [76].

Zur Messung des Blutdruckes in der A. radialis und A. ulnaris bzw. der A. dorsalis pedis und A. tibialis post. wird im distalen Unterarm- bzw. Unterschenkelbereich eine Blutdruckstaumanschette angelegt. Zur Messung des Blutdruckes in den Fingerarterien (A. digitalis palmaris propria dextra et sinistra) existieren spezielle Fingerblutdruckmanschetten, die um die Grundphalanx des betreffenden Fingers gelegt wird. Mit der Ultraschallsonde lokalisiert man entsprechend dem hörbaren Strömungsgeräusch die betreffende Unterarm-, Fuß- oder Fingerarterie distal der Manschette. Anschließend wird die Blutdruckmanschette auf über-systolische Blutdruckwerte aufgepumpt und danach der Manschettedruck langsam vermindert. Als systolischer Blutdruck dient der Wert, bei dem jetzt das erste Strömungsgeräusch vernommen wird [76].

8.2.2 Fehlerbreite und Dignität der Methode

Bei der Bestimmung des systolischen Blutdruckes wird ein methodischer Fehler von im Mittel $\pm 2,2$ mm Hg angegeben, der damit klein ist [77]. Von Köhler et al. [62] wurde in Untersuchungen am Menschen gezeigt, daß unter den Bedingungen des normalen pulsatilen Blutstromes der unblutig Doppler-sonographisch gemessene systolische Blutdruck mit dem blutig gemessenen systolischen Blutdruck weitgehend identisch ist.

Meßfehler treten jedoch auf, wenn der Blutdruck an starren, kalzifizierten Gefäßen (Mediasklerose) gemessen werden soll, und diese Arterien mit Hilfe der Blutdruckmanschette nicht mehr vollständig komprimiert werden können [78].

Vergleichende Untersuchungen zwischen der Ultraschall-Doppler-Methode und anderen angiologischen Untersuchungsmethoden (z.B. VVP) haben die zuverlässige Aussagekraft der Ultraschall-Doppler-Sonographie zur Beurteilung der hämodynamischen Auswirkungen von arteriellen und venösen Blutströmungshindernissen im Extremitätenbereich erwiesen [113].

8.2.3 Verwendete Apparatur, angewandte Untersuchungstechnik

Die Bestimmungen des systolischen Blutdruckes in den einzelnen Arterien wurde mit dem Zwei-Frequenz-Bidirectional-Doppler-Gerät, Typ 1010, Hersteller Parks Electronics Laboratories, Beaverton, Oregon USA, durchgeführt.

Die Bestimmung der systolischen Blutdruckwerte erfolgte nach dem erwähnten Meßprinzip. Bei allen untersuchten Patienten erfolgte stets in gleicher Weise zuerst die Bestimmung des Blutdruckes an der A. dorsalis pedis und der A. tibialis post. des linken, dann des rechten Beines. Hierauf wurde aus Gründen des Untersuchungsablaufes der Blutdruck nach Riva-Rocci an der linken A. brachialis bestimmt, dann der Blutdruck an der A. radialis und A. ulnaris des linken Armes, hierauf an beiden Aa. digitales palmaris propriae des linken Mittelfingers. Danach folgten die gleichen Messungen am rechten Arm bzw. der rechten Hand. Die einzelnen Blutdruckwerte wurden sofort in datentechnisch auswertbaren Meßprotokollen erfaßt.

9. Patienten

Die Untersuchung wurde an 20 Patienten mit gesicherter Migräne durchgeführt, die z.T. ambulant, z.T. stationär in der Abteilung für Neurologie (Leiter Prof. Dr. W. Girke) der Psychiatrischen und Neurologischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin behandelt wurden. Durch zusätzliche neurologische Diagnostik wurden symptomatische Hemicranien ausgeschlossen, ebenso einfache vasomotorische und vertebrale Kopfschmerzen. In keinem Fall bestanden kardiovaskuläre Erkrankungen oder ein Anhalt für cerebrale oder periphere Durchblutungsstörungen. Bis auf 2 Patientinnen hatten alle untersuchten Personen bereits ergotaminhaltige Medikamente zur Anfallskupierung eingenommen. Hinweise auf vergangene oder andauernde Phasen eines klinischen manifesten Ergotismus bestanden bei keinem Patienten.

Unter den 20 Patienten waren 16 Frauen und 4 Männer. Das Durchschnittsalter lag im Median bei 37,5 Jahren. Der Zeitraum seit der Erstmanifestation der Migräne schwankte von 1 - 40 Jahren, im Mittel betrug er 19,7 Jahre.

10. Untersuchungsablauf

Bei der Durchführung der Untersuchungen zur Wirkung von Ergotamin auf das Gefäßsystem waren einige grundsätzliche Bedingungen einzuhalten, die sich auf letzte Erkenntnisse über die Pharmakokinetik des Ergotamins im menschlichen Organismus stützen. Aus Arbeiten von Ala-Hurula et al. [4, 5] ist bekannt (s. Kap. 5), daß es sowohl nach einmaligen Gaben als auch bei kontinuierlicher Medikation von Ergotamin zu einem Wiederanstieg des Plasmaspiegels von Ergotamin oder seiner Metaboliten kommt. Um den Einfluß einer vor der Untersuchung eingenommenen Dosis Ergotamin auszuschließen, nahmen die Patienten in den letzten 6 Tagen vor Beginn der Untersuchung keine ergotaminhaltigen Medikamente mehr ein. Gegen in diesem Zeitraum auftretende Migräneanfälle waren lediglich milde Analgetika verordnet worden (Novaminsulfon). Andere die Fließeigenschaften des Blutes beeinträchtigende Medikamente (z.B. Acetylsalizylsäure) waren ebenfalls mindestens 6 Tage vor Versuchsbeginn abgesetzt worden.

Alle Patienten hatten 3 Stunden vor Beginn der Untersuchungen das letzte Mal gegessen, und, sofern sie Raucher waren, 2 Stunden vor Untersuchungsbeginn zuletzt geraucht.

Jeder Patient wurde an zwei mindestens 6 Tage auseinanderliegenden Untersuchungstagen einbestellt. Am ersten Untersuchungstag wurden immer 2 mg Ergotamintartrat (Cafergot®) oral mit ca. 200 ml Wasser appliziert, am zweiten Untersuchungstag wurden in gleicher Weise 6 mg Ergotamintartrat (Cafergot®) oral appliziert.

Der Ablauf der Untersuchungen war für alle 20 Patienten prinzipiell gleich. Nachdem die Patienten 30 Min. auf der Untersuchungsliege geruht hatten, erfolgte als Ausgangswert der Untersuchung die Messung der aktuellen peripheren Durchblutungsgröße ohne Medikamenteneinwirkung mittels VVP und Ultraschall-Doppler-Sonographie in folgender Weise: Immer beginnend am rechten Bein wurden synchron an der Wade und am Fuß mittels VVP die Meßparameter der Ruhedurchblutung (RD : Mittelwert aus 8 - 10 Einzelwerten) und der reaktiven Hyperämie (first flow, peak flow, peak flow time) bestimmt. Danach erfolgten die venenverschußplethysmographischen Messungen des linken Beines, dann des rechten Armes und zuletzt des linken Armes. An den Armen wurden die Ruhedurchblutung und die reaktive Hyperämie nur an der Stelle des größten Unterarmumfanges bestimmt. Im Anschluß an die venenverschußplethysmographischen Messungen erfolgte in der oben beschriebenen Untersuchungstechnik die Bestimmung des Blutdruckes an den einzelnen Extremitätenarterien mittels Ultraschall-Doppler-Sonographie.

Nach dieser Meßfolge, die ca. 50 Min. dauerte, erhielten die Patienten die jeweilige Dosis Ergotamintartrat, die für den Untersuchungstag vorgesehen war (Untersuchungstag A = 2 mg Ergotamintartrat, Untersuchungstag B = 6 mg Ergotamintartrat). Nach Applikation des Medikamentes wurde 1 Std. abgewartet, um die enterale Resorption zu gewährleisten. Genau 1 Std. und 2 Std. nach der oralen Applikation wurde die gleiche, oben erwähnte Meßfolge der VVP und Ultraschall-Doppler-Sonographie wiederholt. Der Meßzyklus eines Untersuchungstages dauerte so ca. 4,5 - 5 Std. (s. Abb. 5).

In der einstündigen Pause, die der oralen Gabe des Ergotamintartrats folgte, war es den Patienten gestattet aufzustehen, jedoch wurde stets darauf geachtet, daß die letzten 30 Min. vor erneutem Beginn der Messungen wieder in liegender Position verbracht wurden. Die Raumtemperatur betrug während der Untersuchung 24-28° C.

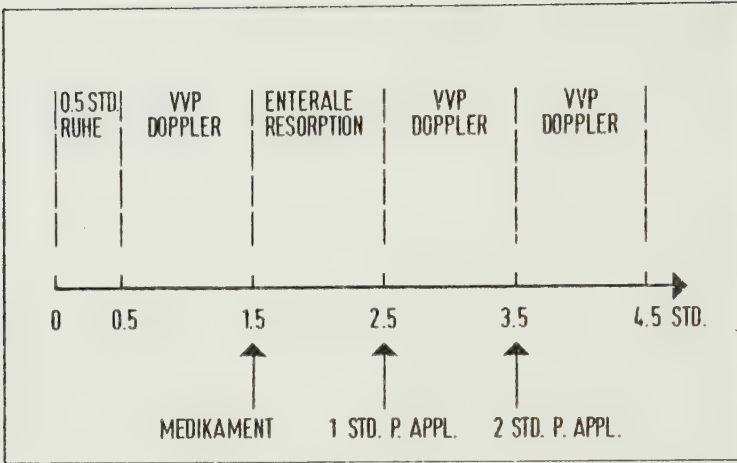


Abb. 5

11. Statistik

Die Auswertung der Meßwerte der VVP erfolgte sowohl einzeln für jede Extremität als auch für die zusammengefaßten Werte der unteren Extremitäten (Mittelwert aus rechtem und linkem Bein) und die zusammengefaßten Werte der oberen Extremitäten (Mittelwert aus rechtem und linkem Arm).

Die Auswertung der systolischen Blutdruckwerte erfolgte für jede Extremität einzeln. Hierbei gingen in die Berechnungen die Mittelwerte aus folgenden Einzelwerten ein:

- | | |
|----------------------------------|--|
| P_{syst} am Fuß: | Mittelwert aus $P_{\text{syst.}}$ der A. dorsalis pedis und A. tibialis post. |
| P_{syst} am Handgelenk: | Mittelwert aus $P_{\text{syst.}}$ der A. ulnaris und A. radialis |
| P_{syst} am Finger: | Mittelwert aus $P_{\text{syst.}}$ der A. digitalis palmaris propria dextra bzw. sinistra |

Für die folgenden Meßparameter wurde als Mittelwert der Median gebildet, der als Grundlage der statistischen Analysen diente:

Ruhedurchblutung (RD):

- an der Wade ①
- am Fuß ①
- am Arm ①

zu jedem Untersuchungszeitpunkt jedes Untersuchungstages.

Reaktive Hyperämie (first flow, peak flow, peak flow time):

- an der Wade ①
- am Fuß ①
- am Arm ①

zu jedem Untersuchungszeitpunkt jedes Untersuchungstages.

Blutdruck:

P_{syst} :

- am Fuß ②
- am Handgelenk ②
- am Mittelfinger, ②

$RR_{\text{syst/diast}}$ ②

zu jedem Untersuchungszeitpunkt jedes Untersuchungstages.

① = jeder Extremität einzeln und der jeweils zusammengefaßten unteren bzw. oberen Extremität

② = jeder Extremität einzeln

Statistisch geprüft wurde:

- I a) das Verhalten von Ruhedurchblutung, reaktiver Hyperämie und Blutdruck vor, sowie 1 Std. und 2 Std. nach oraler Gabe von 2 mg Ergotamintartrat (Untersuchungstag A) an jeder einzelnen Extremität.
 - b) das Verhalten von Ruhedurchblutung, reaktiver Hyperämie und Blutdruck vor, sowie 1 Std. und 2 Std. nach oraler Gabe von 6 mg Ergotamintartrat (Untersuchungstag B) an jeder einzelnen Extremität.
 - c) das Verhalten von Ruhedurchblutung, reaktiver Hyperämie und Blutdruck an jeder Extremität am Untersuchungstag A im Vergleich zum Untersuchungstag B.
-
- II a) das Verhalten von Ruhedurchblutung und reaktiver Hyperämie der jeweils zusammengefaßten unteren bzw. oberen Extremitäten vor, sowie 1 Std. und 2 Std. nach oraler Gabe von 2 mg Ergotamintartrat (Untersuchungstag A).
 - b) das Verhalten von Ruhedurchblutung und reaktiver Hyperämie der jeweils zusammengefaßten unteren bzw. oberen Extremitäten vor, sowie 1 Std. und 2 Std. nach oraler Gabe von 6 mg Ergotamintartrat (Untersuchungstag B).
 - c) das Verhalten von Ruhedurchblutung und reaktiver Hyperämie der jeweils zusammengefaßten unteren bzw. oberen Extremitäten am Untersuchungstag A im Vergleich zum Untersuchungstag B.

Die Prüfung erfolgte durch den Wilcoxon Test für Paardifferenzen. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wurde ein Wert von $p \leq 0,05$ angenommen.

Die Beurteilung der Wirkung erfolgte auf der Grundlage der Veränderung der Durchblutung und des Blutdruckes gegenüber den Meßwerten vor Medikamenteneinnahme bzw. der Veränderung der Durchblutung und des Blutdruckes, die durch die hohe Medikamentendosis (6 mg Ergotamintartrat = Untersuchungstag B) im Vergleich zu der niedrigen Dosis (2 mg Ergotamintartrat = Untersuchungstag A) bewirkt wurde.

12 Untersuchungsergebnisse12.1 Veränderung der Durchblutungsgröße und des Blutdruckes
am rechten Bein12.1.1 Ruhedurchblutung und Reaktive Hyperämie

Tab.2

Untersuchungstag A = 2 mg Ergotamintartrat
Rechtes Bein

n = 20	0	1	2	Δx 0 $\rightarrow$ 1 ml	Δx 0 $\rightarrow$ 1 Rel %	Δx 0 $\rightarrow$ 2 ml	Δx 0 $\rightarrow$ 2 Rel %
RD Wade	2,6	2,75	2,65	0,15	+5,7	+0,05	+1,9
ff Wade	21,7	21,35	22,65	-0,35	-1,6	+0,95	+4,3
pf Wade	21,7	21,35	22,65	-0,35	-1,6	+0,95	+4,3
pft Wade	5	5,8	5,3				
RD Fuß	0,45	0,04	0,04	-0,41	-91	-0,04	-91
ff Fuß	6,75	6,35	5,65	-0,4	-5,9	-1,1	-16
pf Fuß	6,85	6,45	6,35	-0,4	-5,9	-0,5	-7,2
pft Fuß	5,9	6,7	6,3				

Anm.: Die Angabe von RD, ff, pf erfolgt in ml/100 ml Gewebe/min,
die Angabe von pft in Sekunden.

0 = vor Medikamenteneinnahme

1 = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme

2 = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme

Tab.3

Untersuchungstag B = 6 mg Ergotamintartrat
Rechtes Bein

n = 20	0	1	2	Δx 0 → 1 ml	Δx 0 → 1 Rel %	Δx 0 → 2 ml	Δx 0 → 2 Rel %
RD Wade	2,98	2,45	2,85	-0,53	-17	-0,13	-4,3
ff Wade	23,25	20,65	20,65	-2,6	-11,1	-2,6	-11,1
pf Wade	23,25	20,65	20,65	-2,6	-11,1	-2,6	-11,1
pft Wade	5,3	5	5,3				
RD Fuß	0,45	0,12	0,1	-0,33	-73,3	-0,35	-77,7
ff Fuß	7,55	6,05	5,15	-1,5	-19,8	-2,4	-31,7
pf Fuß	7,55	6,25	5,15	-1,25	-16,6	-2,35	-31,3
pft Fuß	6,7	6,3	5,6				

Anm.: Die Angabe von RD, ff, pf erfolgt in ml/100 ml Gewebe/min,
die Angabe von pft in Sekunden.

0 = vor Medikamenteneinnahme

1 = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme

2 = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme

Tab. 4

a) RD
re.Bein
Wadeb) ff
re.Bein,
Wadec) pf
re.Bein,
Wade

Vergleich der Zeitpunkte	stat. Signifi- kanz	p	stat. Signifi- kanz	p	stat. Signifi- kanz	p
0 - 1	nein	0,681	nein	0,808	nein	0,808
0 - 2	nein	0,765	nein	0,794	nein	0,709
0* - 1*	nein	0,533	nein	0,117	nein	0,117
0* - 2*	nein	0,546	nein	0,121	nein	0,117
1 - 1*	nein	0,641	nein	0,165	nein	0,153
2 - 2*	nein	0,225	nein	0,055	ja	0,035

Tab. 4

d) RD
re.Bein,
Fuße) ff
re.Bein,
Fußf) pf
re.Bein,
Fuß

Vergleich der Zeitpunkte	stat. Signifi- kanz	p	stat. Signifi- kanz	p	stat. Signifi- kanz	p
0 - 1	ja	0,002	nein	0,131	ja	0,044
0 - 2	ja	0,004	ja	0,01	ja	0,005
0* - 1*	nein	0,173	ja	0,03	ja	0,004
0* - 2*	ja	0,017	ja	0,003	ja	0,000
1 - 1*	nein	0,382	nein	0,968	nein	0,588
2 - 2*	nein	0,754	nein	0,717	nein	0,349

0 = vor Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]
 1 = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]
 2 = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]
 0* = vor Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]
 1* = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]
 2* = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]

Tab.4 Stat. Prüfung von RD, ff und pf an Wade und Fuß des rechten Beines am Untersuchungstag A und B und im Vergleich der beiden Untersuchungstage miteinander. (p < 0.05)

Aus Tab.2 und Tab.3 sind die mittleren Werte von Ruhedurchblutung und reaktiver Hyperämie ersichtlich, die am rechten Bein (Meßstellen Wade und Fuß) an beiden Untersuchungstagen ermittelt wurden. Aus Tab.4 a) bis f) ist die statistische Prüfung dieser Meßwerte an beiden Untersuchungstagen und im Vergleich der beiden Untersuchungstage miteinander ersichtlich.

Weder in der Dosierung von 2 mg Ergotamintartrat noch in der Dosierung von 6 mg Ergotamintartrat kommt es an der Wade des rechten Beines zu einer signifikanten Änderung der Ruhedurchblutung, des first flow und des peak flow.

Die Ruhedurchblutung am rechten Fuß hat 1 Std. und 2 Std. nach 2 mg Ergotamintartrat statistisch signifikant ($p = 0,002$ bzw. $p = 0,004$) um jeweils 91% abgenommen. Eine statistisch signifikante Abnahme der RD am Fuß um 73,3% ist bei der Dosierung von 6 mg Ergotamintartrat nur 2 Std. nach Applikation festzustellen. Eine Dosisabhängigkeit der Abnahme ist nicht festzustellen.

Bei der reaktiven Hyperämie hat der first flow am rechten Fuß 2 Std. nach Applikation von 2 mg Ergotamintartrat statistisch signifikant ($p = 0,01$) um 16% abgenommen. Nach Gabe von 6 mg Ergotamintartrat hat der first flow nach 1 Std. und 2 Std. statistisch signifikant ($p = 0,03$ bzw. $p = 0,003$) um 19,8% bzw. um 31,7% abgenommen. Eine Dosisabhängigkeit der Abnahme ist nicht festzustellen. Der peak flow hat am rechten Fuß 1 Std. und 2 Std. nach 2 mg Ergotamintartrat statistisch signifikant ($p = 0,044$ bzw. $p = 0,005$) um 5,9% bzw. 7,2% abgenommen. In der Dosierung von 6 mg Ergotamintartrat hat der peak flow am rechten Fuß 1 Std. und 2 Std. nach Applikation statistisch signifikant ($p = 0,004$ bzw. $p < 0,001$) um 16,6% bzw. 31,3% abgenommen. Eine Dosisabhängigkeit der Abnahme ist nicht festzustellen.

Auf eine statistische Prüfung der mittleren Werte der peak flow time wurde verzichtet, da den geringen Schwankungen keine klinische Relevanz zukommt.

12.1.2 Systolischer Blutdruck

Tab.5 a)

Untersuchungstag A = 2 mg Ergotamintartrat
Rechter Fuß

n = 20	0	1	2	Δp 0 $\rightarrow$ 1 mm Hg	Δp 0 $\rightarrow$ 1 Rel %	Δp 0 $\rightarrow$ 2 mm Hg	Δp 0 $\rightarrow$ 2 Rel %
p re.Fuß	136	138	138	+2	+1,4	+2	+1,4

Tab.5 b)

Untersuchungstag B = 6 mg Ergotamintartrat
Rechter Fuß

n = 20	0	1	2	Δp 0 $\rightarrow$ 1 mm Hg	Δp 0 $\rightarrow$ 1 Rel %	Δp 0 $\rightarrow$ 2 mm Hg	Δp 0 $\rightarrow$ 2 Rel %
p re.Fuß	137	137	134	+0	+0	-3	-2,1

Anm.: Die Angabe des Blutdruckes p erfolgt in mm Hg

0 = vor Medikamenteneinnahme

1 = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme

2 = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme

Tab.6 p
re.Fuß

Vergleich der Zeitpunkte	stat. Signifi- kanz	p
0 - 1	ja	0,035
0 - 2	nein	0,058
0* - 1*	nein	0,151
0* - 2*	nein	0,170
1 - 1*	nein	0,896
2 - 2*	nein	0,705

0 = vor Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]
 1 = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]
 2 = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]
 0* = vor Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]
 1* = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]
 2* = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]

Aus den Tab.5 a) und b) sind die mittleren Werte des am rechten Fuß gemessenen Blutdruckes (Mittelwerte der Blutdrucke von A. tibialis post. und A. dorsalis pedis) an beiden Untersuchungstagen ersichtlich. Aus Tab.6 geht das Ergebnis der statistischen Prüfung dieser Meßwerte hervor. Eine Stunde nach Applikation von 2 mg Ergotamintartrat kommt es zu einer statistisch signifikanten ($p = 0,035$) Zunahme des systolischen Blutdruckes um 2 mm Hg. Zu keinem anderen Zeitpunkt der beiden Untersuchungstage kommt es sonst zu einer statistisch signifikanten Änderung des Blutdruckes am rechten Fuß.

12.2. Veränderung der Durchblutungsgrößen und des Blutdruckes am linken Bein

12.2.1 Ruhedurchblutung und reaktive Hyperämie

Tab. 7

Untersuchungstag A = 2 mg Ergotamintartrat
Linkes Bein

n = 20	0	1	2	Δx 0 $\rightarrow$ 1 ml	Δx 0 $\rightarrow$ 1 Rel %	Δx 0 $\rightarrow$ 2 ml	Δx 0 $\rightarrow$ 2 Rel %
RD Wade	2,2	2,75	2,55	+0,55	+25	+0,35	+15,9
ff Wade	21,45	23,25	22,25	+1,8	+8,3	+0,8	+3,7
pf Wade	21,45	23,25	22,25	+1,8	+8,3	+0,8	+3,7
pft Wade	5,3	4,7	5,6				
RD Fuß	0,43	0,04	0,04	-0,39	-90	-0,39	-90
ff Fuß	6,9	4,5	5,3	-2,4	-34	-1,6	-23,1
pf Fuß	7,8	5,15	5,4	-2,65	-33,9	-2,4	-30,7
pft Fuß	6,3	8,3	6,8				

Anm.: Die Angabe von RD, ff, pf erfolgt in ml/100 ml Gewebe/min,
die Angabe von pft in Sekunden

0 = vor Medikamenteneinnahme

1 = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme

2 = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme

Tab.8

Untersuchungstag B = 6 mg Ergotamintartrat
Linkes Bein

n = 20	0	1	2	Δx 0 $\rightarrow$ 1 ml	Δx 0 $\rightarrow$ 1 Rel %	Δx 0 $\rightarrow$ 2 ml	Δx 0 $\rightarrow$ 2 Rel %
RD Wade	2,97	2,85	2,55	-0,12	-4	-0,42	-14,4
ff Wade	23,75	20,65	20,45	-3,1	-13,1	-3,3	-13,8
pf Wade	23,75	20,65	20,45	-3,1	-13,1	-3,3	-13,8
pft Wade	5	4,9	5				
RD Fuß	0,55	0,03	0,04	-0,52	94,5	-0,51	-92,7
ff Fuß	6,65	5,05	4,45	-1,6	-24,0	-2,2	-33,0
pf Fuß	6,65	5,25	4,65	-1,4	-21,0	-2	-30,0
pft Fuß	5,3	6,3	6,3				

Anm.: Die Angabe von RD, ff, pf erfolgt in ml/100 ml Gewebe/min,
die Angabe von pft in Sekunden.

0 = vor Medikamenteneinnahme

1 = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme

2 = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme

Tab.9

a) RD
li.Bein,
Wadeb) ff
li.Bein,
Wadec) pf
li.Bein,
Wade

Vergleich der Zeitpunkte	stat. Signifi- kanz	p	stat. Signifi- kanz	p	stat. Signifi- kanz	p
0 - 1	nein	0,243	nein	0,156	nein	0,156
0 - 2	nein	0,695	nein	0,444	nein	0,444
0* - 1*	nein	0,365	nein	0,083	nein	0,083
0* - 2*	nein	0,737	ja	0,005	ja	0,005
1 - 1*	nein	0,467	nein	0,052	nein	0,052
2 - 2*	nein	0,370	nein	0,296	nein	0,279

Tab. 9

d) RD
li.Bein,
Fuße) ff
li.Bein,
Fußf) pf
li.Bein,
Fuß

Vergleich der Zeitpunkte	stat. Signifi- kanz	p	stat. Signifi- kanz	p	stat. Signifi- kanz	p
0 - 1	ja	0,017	nein	0,117	ja	0,043
0 - 2	ja	0,016	nein	0,051	ja	0,018
0* - 1*	ja	0,016	ja	0,009	ja	0,028
0* - 2*	ja	0,001	ja	0,000	ja	0,000
1 - 1*	nein	0,721	nein	0,751	nein	0,526
2 - 2*	nein	0,735	nein	0,267	nein	0,469

0 = vor Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]
 1 = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]
 2 = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]
 0* = vor Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]
 1* = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]
 2* = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]

Tab. 9 Stat. Prüfung von RD, ff und pf an Wade und Fuß des linken Beines am Untersuchungstag A und B und im Vergleich der beiden Untersuchungstage miteinander. ($p < 0.05$)

Aus Tab.7 und Tab.8 sind die mittleren Werte von Ruhedurchblutung und reaktiver Hyperämie ersichtlich, die am linken Bein (Meßstellen Wade und Fuß) an beiden Untersuchungstagen ermittelt wurden. Aus Tab.9 a) bis f) ist die statistische Prüfung dieser Meßwerte an beiden Untersuchungstagen und im Vergleich der beiden Untersuchungstage miteinander ersichtlich.

An der Wade des linken Beines kommt es weder 1 Std. noch 2 Std. nach 2 mg und 6 mg Ergotamintartrat zu einer statistisch signifikanten Änderung der Ruhedurchblutung. First flow und peak flow haben an der linken Wade 2 Std. nach Gabe von 6 mg Ergotamintartrat statistisch signifikant ($p = 0,005$ in beiden Fällen) um jeweils 13,8% abgenommen.

Die Ruhedurchblutung am linken Fuß hat 1 Std. und 2 Std. nach Gabe von 2 mg Ergotamintartrat statistisch signifikant ($p = 0,017$ bzw. $p = 0,016$) um jeweils 90% abgenommen. Bei Dosierung von 6 mg Ergotamintartrat ist 1 Std. und 2 Std. nach Medikamenteneinnahme eine statistisch signifikante ($p = 0,016$ bzw. $p = 0,001$) Abnahme der Ruhedurchblutung um 94,5% bzw. 92,7% festzustellen. Eine Dosisabhängigkeit der Abnahme ist nicht festzustellen.

Bei der reaktiven Hyperämie hat der first flow am linken Fuß 1 Std. und 2 Std. nach Applikation von 6 mg Ergotamintartrat statistisch signifikant ($p = 0,009$ bzw. $p < 0,001$) um 13,1% bzw. 13,8% abgenommen.

Der peak flow am linken Fuß hat 1 Std. und 2 Std. nach Gabe von 2 mg Ergotamintartrat statistisch signifikant ($p = 0,043$ bzw. $p = 0,018$) um 33,9% bzw. 30,7% abgenommen. Eine Stunde und 2 Std. nach Gabe von 6 mg Ergotamintartrat hat der peak flow am linken Fuß statistisch signifikant ($p = 0,028$ bzw. $p < 0,001$) um 21% bzw. 30,0% abgenommen. Eine Dosisabhängigkeit der Abnahme ist nicht feststellbar.

Auf eine statistische Prüfung der mittleren Werte der peak flow time wurde verzichtet, da den geringen Schwankungen keine klinische Relevanz zukommt.

12.2.2 Systolischer Blutdruck

Tab.10 a)

Untersuchungstag A = 2 mg Ergotamintartrat
linker Fuß

n = 20	0	1	2	Ap 0 → 1 mm Hg	Ap 0 → 1 Rel %	Ap 0 → 2 mm Hg	Ap 0 → 2 Rel %
P li. Fuß	137	142	143	+5	+3,6	+6	+4,3

Tab.10 b)

Untersuchungstag B = 6 mg Ergotamintartrat
linker Fuß

n = 20	0	1	2	Ap 0 → 1 mm Hg	Ap 0 → 1 Rel %	Ap 0 → 2 mm Hg	Ap 0 → 2 Rel %
P li. Fuß	135	137	135	+2	+1,4	±0	±0

Anm.: Die Angabe des Blutdruckes p erfolgt in mm Hg

0 = vor Medikamenteneinnahme

1 = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme

2 = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme

Tab.11 p
li.Fuß

Vergleich der Zeitpunkte	stat. Signifi- kanz	p
0 - 1	nein	0,151
0 - 2	ja	0,021
0* - 1*	nein	0,098
0* - 2*	nein	0,433
1 - 1*	nein	0,823
2 - 2*	nein	0,179

0 = vor Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]
 1 = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]
 2 = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]
 0* = vor Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]
 1* = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]
 2* = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]

Aus den Tab.10 a) und b) sind die mittleren Werte des am linken Fuß gemessenen Blutdruckes (Mittelwerte der Blutdrucke von A. tibialis post. und A. dorsalis pedis) an beiden Untersuchungstagen ersichtlich. Aus Tab.11 geht das Ergebnis der statistischen Prüfung dieser Meßwerte hervor. 2 Stunden nach Applikation von 2 mg Ergotamintartrat kommt es zu einer statistisch signifikanten ($p = 0,021$) Zunahme des systolischen Blutdruckes um 6 mm Hg. Zu keinem anderen Zeitpunkt der beiden Untersuchungstage kommt es sonst zu einer statistisch signifikanten Änderung des Blutdruckes am linken Fuß.

12.3. Veränderung der Durchblutungsgröße und des Blutdruckes am rechten und am linken Arm

12.3.1 Ruhedurchblutung und reaktive Hyperämie

Tab. 12

Untersuchungstag A = 2 mg Ergotamintartrat
Rechter Arm und Linker Arm

n = 20	0	1	2	Δx 0 $\rightarrow$ 1 ml	Δx 0 $\rightarrow$ 1 Rel %	Δx 0 $\rightarrow$ 2 ml	Δx 0 $\rightarrow$ 2 Rel %
RD re.Arm	2,55	4,05	3,95	+1,5	+59	+1,4	+55
ff re.Arm	17,05	20,65	19,05	+3,6	+21	+2	+11,7
pf re.Arm	17,05	20,65	19,05	+3,6	+21	+2	+11,7
pft re.Arm	5	5,3	5,5				
RD li.Arm	3,35	3,15	2,75	-0,2	-5,9	-0,6	-17,9
ff li.Arm	16,25	15,35	15,6	-0,9	-5,5	-0,65	-4
pf li.Arm	16,25	15,35	15,6	-0,9	-5,5	-0,65	-4
pft li.Arm	5	5	5,6				

Anm.: Die Angabe von RD, ff, pf erfolgt in ml/100 ml Gewebe/min,
die Angabe von pft in Sekunden

0 = vor Medikamenteneinnahme

1 = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme

2 = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme

Tab.13

Untersuchungstag B = 6 mg Ergotamintartrat
Rechter Arm und Linker Arm

n = 20	0	1	2	Δx 0 $\rightarrow$ 1 ml	Δx 0 $\rightarrow$ 1 Rel %	Δx 0 $\rightarrow$ 2 ml	Δx 0 $\rightarrow$ 2 Rel %
RD re.Arm	2,7	4,65	3,95	+1,95	+72,2	+1,25	+46,2
ff re.Arm	18,45	16,95	16,4	-1,4	-8,1	-2,05	-11,1
pf re.Arm	18,45	16,95	16,4	-1,4	-8,1	-2,05	-11,1
pft re.Arm	5	4,9	4,9				
RD li.Arm	2,35	2,95	3,65	+0,6	+26	+1,3	+55,3
ff li.Arm	15,65	14,00	14,25	-1,65	-10,5	-1,4	-8,9
pf li.Arm	15,65	14,00	14,25	-1,65	-10,5	-1,4	-8,9
pft li.Arm	5,3	5,6	5				

Anm.: Die Angabe von RD, ff, pf erfolgt in ml/100 ml Gewebe/min,
die Angabe von pft in Sekunden.

0 = vor Medikamenteneinnahme

1 = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme

2 = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme

Tab.14

a) RD
re.Armb) ff
re.Armc) pf
re.Arm

Vergleich der Zeitpunkte	stat. Signifi- kanz	p	stat. Signifi- kanz	p	stat. Signifi- kanz	p
0 - 1	ja	0,005	nein	0,204	nein	0,204
0 - 2	ja	0,027	ja	0,044	ja	0,040
0* - 1*	ja	0,006	nein	0,911	nein	0,911
0* - 2*	ja	0,021	nein	0,469	nein	0,469
1 - 1*	nein	0,663	nein	0,478	nein	0,478
2 - 2*	nein	0,365	nein	0,191	nein	0,179

Tab. 14

d) RD
li.Arme) ff
li.Armf) pf
li.Arm

Vergleich der Zeitpunkte	stat. Signifi- kanz	p	stat. Signifi- kanz	p	stat. Signifi- kanz	p
0 - 1	nein	0,422	nein	0,550	nein	0,550
0 - 2	nein	0,588	nein	0,204	nein	0,232
0* - 1*	nein	0,070	nein	0,136	nein	0,126
0* - 2*	ja	0,006	nein	0,360	nein	0,467
1 - 1*	nein	0,526	ja	0,011	ja	0,016
2 - 2*	nein	0,332	nein	0,372	nein	0,327

0 = vor Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]
 1 = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]
 2 = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]
 0* = vor Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]
 1* = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]
 2* = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]

Tab.14 Stat. Prüfung von RD, ff und pf am linken und am rechten Arm für Untersuchungstag A und B und in Vergleich der beiden Untersuchungstage miteinander. ($p < 0.05$)

Aus der Tab.12 und Tab.13 sind die mittleren Werte von Ruhedurchblutung und reaktiver Hyperämie ersichtlich, die am rechten und am linken Unterarm an beiden Untersuchungstagen ermittelt wurden. Aus Tab. 14 a) bis f) ist die statistische Prüfung dieser Meßwerte an beiden Untersuchungstagen und im Vergleich der beiden Untersuchungstage miteinander ersichtlich.

Am rechten Arm kommt es 1 Std. und 2 Std. nach Applikation von 2 mg Ergotamintartrat zu einer statistisch signifikanten ($p = 0,005$ bzw. $p = 0,027$) Zunahme der Ruhedurchblutung um 59% bzw. 55%. In der Dosierung von 6 mg Ergotamintartrat kommt es 1 Std. und 2 Std. nach Medikamenteneinnahme zu einer statistisch signifikanten ($p = 0,006$ bzw. $p = 0,021$) Zunahme der Ruhedurchblutung um 72,2% bzw. 46,2%. Eine Dosisabhängigkeit der Zunahme ist nicht festzustellen.

Bei der reaktiven Hyperämie haben der first flow und der peak flow 2 Std. nach Gabe von 2 mg Ergotamintartrat statistisch signifikant ($p = 0,044$ bzw. $p = 0,040$) um jeweils 11,7% zugenommen. In der Dosierung von 6 mg Ergotamintartrat ist tendenziell bei beiden Zeitpunkten nach Medikamenteneinnahme eine Abnahme der Meßparameter der reaktiven Hyperämie zu bemerken, jedoch sind diese Veränderungen statistisch nicht signifikant.

Am linken Arm ist nur in der Dosierung von 6 mg Ergotamintartrat 2 Std. nach Medikamenteneinnahme eine statistisch signifikante ($p = 0,006$) Zunahme der Ruhedurchblutung um 55,3% festzustellen.

Bei der reaktiven Hyperämie des linken Armes zeigen weder first flow noch peak flow zu irgendeinem Meßzeitpunkt der beiden Untersuchungstage eine statistisch signifikante Veränderung, jedoch sind eine tendenzielle Abnahme der mittleren Werte der Meßparameter zu bemerken.

Auf eine statistische Prüfung der mittleren Werte der peak flow time wurde verzichtet, da den geringen Schwankungen keine klinische Relevanz zukommt.

12.3.2 Systolischer Blutdruck

Tab.15 a)

Untersuchungstag A = 2 mg Ergotamintartrat
Rechter Arm

n = 20	0	1	2	Δp 0 $\rightarrow$ 1 mm Hg	Δp 0 $\rightarrow$ 1 Rel %	Δp 0 $\rightarrow$ 2 mm Hg	Δp 0 $\rightarrow$ 2 Rel %
RR syst.	116,5	122,5	125	+6	+5,1	+8,5	+7,2
RR diast.	77,5	79	80	+1,5	+1,9	+2,5	+3,2
p Hand- gelenk	120	125	124	+5	+4,1	+4	+3,2
p Mittel- finger	124	124	123	± 0	± 0	-1	-0,8

Tab.15 b)

Untersuchungstag B = 6 mg Ergotamintartrat
Rechter Arm

n = 20	0	1	2	Δp 0 $\rightarrow$ 1 mm Hg	Δp 0 $\rightarrow$ 1 Rel %	Δp 0 $\rightarrow$ 2 mm Hg	Δp 0 $\rightarrow$ 2 Rel %
RR syst.	117,5	122,5	121	+5	+4,2	+3,5	+2,9
RR diast.	74	77,5	79	+3,5	+4,7	+5	+6,9
p Hand- gelenk	120	118	120	-2	-1,6	± 0	± 0
p Mittel- finger	115	125	119	+10	+8,6	+4	+3,4

Anm. zu Tab.15 a) und b): Die Angabe des Blutdruckes RR und p erfolgt in mm Hg

0 = vor Medikamenteneinnahme

1 = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme

2 = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme

Tab.16 a) RR_{syst., re.Arm} b) RR_{diast., re.Arm} c) P_{Handgelenk, re.Arm} d) P_{Mittelfinger, re.Arm}

Vergleich der Zeitpunkte	stat. Signifikanz	p	stat. Signifikanz	p	stat. Signifikanz	p	stat. Signifikanz	p
0 - 1	ja	0,017	nein	0,124	ja	0,012	nein	0,823
0 - 2	ja	0,019	ja	0,021	nein	0,062	nein	0,636
0* - 1*	ja	0,004	nein	0,074	ja	0,012	ja	0,045
0* - 2*	ja	0,012	nein	0,081	ja	0,031	nein	0,760
1 - 1*	nein	0,346	nein	0,535	nein	0,301	nein	1,0
2 - 2*	nein	0,427	nein	0,301	nein	0,305	nein	0,673

0 = vor Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]
 1 = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]
 2 = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]
 0* = vor Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]
 1* = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]
 2* = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]

Aus den Tab.15 a) und b) sind die mittleren Werte der am rechten Arm gemessenen Blutdruckwerte der beiden Untersuchungstage ersichtlich (P_{Handgelenk} = Mittelwert aus den Blutdrücken von A. radialis und A. ulnaris, P_{Finger} = Mittelwert aus den Blutdrücken der beiden Fingerarterien). Aus der Tab. 16 a) bis d) geht die statistische Prüfung dieser Meßwerte hervor.

Eine und 2 Std. nach Gabe von 2 mg Ergotamintartrat kommt es am rechten Arm zu einer statistisch signifikanten ($p = 0,017$ bzw. $p = 0,019$) Zunahme des systolischen Blutdruckes (nach Riva-Rocci) um 6 mm Hg bzw. 8,5 mm Hg. Bei dieser Dosierung zeigt der diastolische Blutdruck (nach Riva-Rocci) nur nach 2 Std. eine statistisch signifikante ($p = 0,021$) Zunahme um 2,5 mm Hg.

Eine und 2 Std. nach Gabe von 6 mg Ergotamintartrat ist ebenfalls eine statistisch signifikante ($p = 0,004$ bzw. $p = 0,012$) Zunahme des systolischen Blutdruckes (nach Riva-Rocci) um 5 mm Hg bzw. 3,5 mm Hg festzustellen. Der diastolische Blutdruck nach Riva-Rocci zeigt hierbei keine statistisch signifikante Änderung. Eine Dosisabhängigkeit der Zunahme des systolischen Blutdruckes ist nicht festzustellen.

Der systolische Blutdruck am Handgelenk des rechten Armes zeigt 1 Std. nach Gabe von 2 mg Ergotamintartrat eine statistisch signifikante ($p = 0,012$) Zunahme um 5 mm Hg. In der Dosierung von 6 mg Ergotamintartrat ist 1 Std. nach Medikamenteneinnahme eine statistisch signifikante ($p = 0,012$) Abnahme von 2 mm Hg festzustellen. Eine Dosisabhängigkeit der Abnahme ist nicht festzustellen.

Für den systolischen Blutdruck am Mittelfinger der rechten Hand ist festzustellen, daß es nur 1 Std. nach Gabe von 6 mg Ergotamintartrat zu einer statistisch signifikanten ($p = 0,045$) Zunahme um 10 mm Hg kommt.

Aus Tab. 16 c) ist ersichtlich, daß im Vergleich von P Handgelenk, rechter Arm, zum Zeitpunkt 0 des Untersuchungstages B mit dem Zeitpunkt 2 des gleichen Untersuchungstages eine statistisch signifikante ($p = 0,031$) Differenz ausgewiesen ist, obwohl in der Tab. 15 b) hierbei kein Unterschied feststellbar ist. Dies ist auf statistische Unterschiede der beiden verglichenen Paargruppen zurückzuführen, die sich in ihrer Zusammensetzung, nicht jedoch ihrem Median unterscheiden.

Tab.17 a)
 Untersuchungstag A = 2 mg Ergotamintartrat
 Linker Arm

n = 20	0	1	2	Δp 0 $\rightarrow$ 1 mm Hg	Δp 0 $\rightarrow$ 1 Rel %	Δp 0 $\rightarrow$ 2 mm Hg	Δp 0 $\rightarrow$ 2 Rel %
RR syst.	124	125	126	+1	+0,8	+2	+1,6
RR diast.	80	80	80	± 0	± 0	± 0	± 0
P Hand- gelenk	124	127	125	+3	+2,4	+1	+0,8
P Mittel- finger	123	124	129	+1	+0,8	+6	+4,8

Tab.17 b)

Untersuchungstag B = 6 mg Ergotamintartrat
 Linker Arm

n = 20	0	1	2	Δp 0 $\rightarrow$ 1 mm Hg	Δp 0 $\rightarrow$ 1 Rel %	Δp 0 $\rightarrow$ 2 mm Hg	Δp 0 $\rightarrow$ 2 Rel %
RR syst.	117,5	120	116,5	+2,5	+2,1	-1	-0,85
RR diast.	79	80	79	+1	+1,2	± 0	± 0
P Hand- gelenk	119	124	119	5	+4,2	± 0	± 0
P Mittel- finger	121	116	114	-5	-4,1	-7	-5,7

Anm. zu Tab.17 a) und b): Die Angabe des Blutdruckes RR und p erfolgt in mm Hg

0 = vor Medikamenteneinnahme
 1 = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme
 2 = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme

Tab.18 a) RR_{sys.},
li.Arm b) RR_{diast.},
li.Arm c) p_{Hand-}
gelenk d) p_{Mittel-}
finger

Vergleich der Zeit- punkte	stat. Signi- fikanz	p	stat. Signi- fikanz	p	stat. Signi- fikanz	p	stat. Signi- fikanz	p
0 - 1	nein	0,717	nein	0,382	ja	0,031	ja	0,042
0 - 2	nein	0,496	nein	0,179	ja	0,003	nein	0,133
0* - 1*	ja	0,013	nein	0,286	ja	0,011	nein	0,5
0* - 2*	nein	0,255	nein	0,919	nein	0,083	nein	0,133
1 - 1*	nein	0,776	nein	0,778	nein	0,920	nein	0,073
2 - 2*	nein	0,421	nein	0,272	ja	0,020	ja	0,010

0 = vor Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]
 1 = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]
 2 = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]
 0* = vor Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]
 1* = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]
 2* = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]

Aus den Tab.17 a) und b) sind die mittleren Werte der am linken Arm gemessenen Blutdruckwerte der beiden Untersuchungstage ersichtlich (p_{Handgelenk} = Mittelwert aus den Blutdrucken von A. radialis und A. ulnaris; p_{Finger} = Mittelwert aus den Blutdrucken der beiden Fingerarterien). Aus Tab.18 a) bis d) geht die statistische Prüfung dieser Meßwerte hervor.

Am linken Arm kommt es nur 1 Std. nach oraler Gabe von 6 mg Ergotamintartrat zu einer statistisch signifikanten (p = 0,013) Zunahme des systolischen Blutdruckes (nach Riva-Rocci) um 2,5 mm Hg. Eine statistisch signifikante Änderung des diastolischen Blutdruckes (nach Riva-Rocci) ist zu keinem Meßzeitpunkt der beiden Untersuchungstage festzustellen.

Der systolische Blutdruck am Handgelenk des linken Armes nimmt 1 Std. und 2 Std. nach Gabe von 2 mg Ergotamintartrat statistisch signifikant ($p = 0,031$ bzw. $p = 0,003$) um 3 mm Hg bzw. 1 mm Hg zu. Bei Dosierung von 6 mg Ergotamintartrat nimmt der systolische Blutdruck nur 1 Std. nach Medikamenteneinnahme statistisch signifikant ($p = 0,011$) um 5 mm Hg zu. Eine Dosisabhängigkeit ist bei der Zunahme des Blutdruckes nicht festzustellen.

Der systolische Blutdruck des Mittelfingers der linken Hand zeigt nur in der ersten Stunde nach Gabe von 2 mg Ergotamintartrat eine statistisch signifikante ($p = 0,042$) Zunahme um 1 mm Hg. Sonst sind keine statistisch signifikanten Veränderungen des Blutdruckes am Mittelfinger feststellbar.

12.4. Veränderung der Durchblutungsgröße an beiden Beinen ohne Seitenberücksichtigung

Tab.19

Untersuchungstag A = 2 mg Ergotamintartrat
Beide Beine

n = 20	0	1	2	Δx 0 $\rightarrow$ 1 ml	Δx 0 $\rightarrow$ 1 Rel %	Δx 0 $\rightarrow$ 2 ml	Δx 0 $\rightarrow$ 2 Rel %
RD							
Wade	2,375	2,75	2,625	+0,375	+15,8	+0,25	+10,5
ff							
Wade	21,65	22,4	22,725	+0,75	+3,5	+1,08	+5,0
pf							
Wade	21,65	22,4	22,725	+0,75	+3,5	+1,08	+5,0
RD							
Fuß	0,45	0,075	0,056	-0,375	-83,3	-0,394	-87,5
ff							
Fuß	7,05	5,575	5,5	-1,475	-21,0	-1,55	-22,0
pf							
Fuß	7,5	6,05	6,025	-1,45	-19,3	-1,475	-19,6

Anm.: Die Angabe von RD, ff, pf erfolgt in ml/100 ml Gewebe/min

0 = vor Medikamenteneinnahme

1 = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme

2 = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme

Tab.20

Untersuchungstag B = 6 mg Ergotamintartrat
Beide Beine

n = 20	0	1	2	Δx 0 $\rightarrow$ 1 ml	Δx 0 $\rightarrow$ 1 Rel %	Δx 0 $\rightarrow$ 2 ml	Δx 0 $\rightarrow$ 2 Rel %
RD Wade	3,0	2,5	2,792	-0,5	-16,0	-0,208	-6,9
ff Wade	23,375	20,775	20,675	-2,6	-11,1	-2,7	-11,6
pf Wade	23,375	20,775	20,675	-2,6	-11,1	-2,7	-11,6
RD Fuß	0,475	0,075	0,1	-0,4	-84,2	-0,375	-78,9
ff Fuß	7,175	5,892	4,325	-1,283	-17,9	-2,85	-39,7
pf Fuß	7,275	5,9	4,950	-1,375	-18,9	-2,325	-31,9

Anm.: Die Angabe von RD, ff, pf erfolgt in ml/100 ml Gewebe/min

0 = vor Medikamenteneinnahme

1 = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme

2 = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme

Tab.21

a) RD_{Waden}b) ff_{Waden}c) pf_{Waden}

Vergleich der Zeitpunkte	stat. Signi- fikanz	p	stat. Signi- fikanz	p	stat. Signi- fikanz	p
0 - 1	nein	0,376	nein	0,204	nein	0,204
0 - 2	nein	0,965	nein	0,601	nein	0,573
0* - 1*	nein	0,334	nein	0,117	nein	0,108
0* - 2*	nein	0,629	ja	0,010	ja	0,010
1 - 1*	nein	0,627	nein	0,077	nein	0,077
2 - 2*	nein	0,131	nein	0,135	nein	0,113

Tab. 21

d) RD_{Füße}e) ff_{Füße}f) pf_{Füße}

Vergleich der Zeitpunkte	stat. Signi- fikanz	p	stat. Signi- fikanz	p	stat. Signi- fikanz	p
0 - 1	ja	0,002	ja	0,021	ja	0,012
0 - 2	ja	0,002	ja	0,003	ja	0,002
0* - 1*	ja	0,044	ja	0,021	ja	0,010
0* - 2*	ja	0,003	ja	0,000	ja	0,000
1 - 1*	nein	0,379	nein	0,668	nein	0,502
2 - 2*	nein	0,754	nein	0,314	nein	0,205

0 = vor Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]
 1 = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]
 2 = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]
 0* = vor Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]
 1* = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]
 2* = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]

Aus den Tab.19 und 20 sind die mittleren Werte von Ruhedurchblutung und reaktiver Hyperämie ersichtlich, die an beiden Beinen ohne Seitenberücksichtigung (Mittelwerte der an jedem Bein einzeln gemessenen Werte) ermittelt wurden. Aus Tab.21 a) bis f) ist die statistische Prüfung dieser Meßwerte an beiden Untersuchungstagen und im Vergleich der beiden Untersuchungstage miteinander ersichtlich.

An den Waden kommt es weder nach Gabe von 2 mg noch von 6 mg Ergotamintartrat zu einer statistisch signifikanten Veränderung der Ruhedurchblutung. Bei der reaktiven Hyperämie der Waden haben sowohl der first flow als auch der peak flow 2 Std. nach Gabe von 6 mg Ergotamintartrat statistisch signifikant ($p = 0,010$ in beiden Fällen) um -11,1% bzw. -11,6% abgenommen.

An den Füßen hat die Ruhedurchblutung 1 Std. und 2 Std. nach Gabe von 2 mg Ergotamintartrat statistisch signifikant ($p = 0,002$ in beiden Fällen) um -83,3% bzw. -87,5% abgenommen. In der Dosierung von 6 mg Ergotamintartrat hat die Ruhedurchblutung der Füße 1 Std. und 2 Std. nach Medikamenteneinnahme statistisch signifikant ($p = 0,044$ und $p = 0,003$) um -84,2% bzw. -78,9% abgenommen. Eine Dosisabhängigkeit der Abnahme der Ruhedurchblutung ist nicht festzustellen.

Bei der reaktiven Hyperämie an den Füßen hat der first flow 1 Std. und 2 Std. nach Applikation von 2 mg Ergotamintartrat statistisch signifikant ($p = 0,021$ und $p = 0,003$) um -21% bzw. -22,0% abgenommen. In der Dosierung von 6 mg Ergotamintartrat hat der first flow 1 Std. und 2 Std. nach Medikamenteneinnahme statistisch signifikant ($p = 0,021$ und $p < 0,001$) um -17,9% bzw. -39,7% abgenommen. Eine Dosisabhängigkeit dieser Abnahmen ist nicht festzustellen.

Der peak flow an den Füßen hat 1 Std. und 2 Std. nach Gabe von 2 mg Ergotamintartrat statistisch signifikant ($p = 0,012$ bzw. $p = 0,002$) um -19,3% bzw. -19,6% abgenommen. In der Dosierung

von 6 mg Ergotamintartrat hat der peak flow an den Füßen 1 Std. und 2 Std. nach Medikamenteneinnahme statistisch signifikant ($p = 0,010$ bzw. $p < 0,001$) um $-18,9\%$ bzw. $-31,9\%$ abgenommen. Eine Dosisabhängigkeit der Abnahme ist nicht festzustellen.

12.5 Veränderung der Durchblutungsgröße an beiden Armen ohne Seitenberücksichtigung

Tab.22

Untersuchungstag A = 2 mg Ergotamintartrat
Beide Arme

n = 20	0	1	2	Δx 0 $\rightarrow$ 1 ml	Δx 0 $\rightarrow$ 1 Rel %	Δx 0 $\rightarrow$ 2 ml	Δx 0 $\rightarrow$ 2 Rel %
RD bd.Arme	2,65	3,5	3,525	+0,85	+32,0	+0,875	+33,0
ff bd.Arme	18,225	17,825	17,825	-0,4	-2,2	-0,4	-2,2
pf bd.Arme	18,225	17,825	17,825	-0,4	-3,2	-0,4	-2,2

Anm.: Die Angabe von RD, ff und pf erfolgt in ml/100 ml Gewebe/min

0 = vor Medikamenteneinnahme
1 = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme
2 = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme

Tab. 23

Untersuchungstag B = 6 mg Ergotamintartrat
Beide Arme

n = 20	0	1	2	Δx 0 $\rightarrow$ 1 ml	Δx 0 $\rightarrow$ 1 Rel %	Δx 0 $\rightarrow$ 2 ml	Δx 0 $\rightarrow$ 2 Rel %
RD bd.Arme	2,475	3,875	3,875	+1,4	+56,6	+1,4	+56,6
ff bd.Arme	16,325	14,475	15,05	-1,85	-11,3	-1,275	-7,8
pf bd.Arme	16,375	14,475	15,25	-1,9	-11,6	-1,125	-6,9

Anm.: Die Angabe von RD, ff und pf erfolgt in ml/100 ml Gewebe/
min

0 = vor Medikamenteneinnahme

1 = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme

2 = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme

Tab. 24

a) RD_{Arme}b) ff_{Arme}c) pf_{Arme}

Vergleich der Zeitpunkte	stat. Signi- fikanz	p	stat. Signi- fikanz	p	stat. Signi- fikanz	p
0 - 1	ja	0,029	nein	0,823	nein	0,808
0 - 2	nein	0,156	nein	0,794	nein	0,654
0* - 1*	ja	0,025	nein	0,251	nein	0,251
0* - 2*	ja	0,006	nein	0,351	nein	0,433
1 - 1*	nein	0,398	nein	0,079	nein	0,091
2 - 2*	nein	0,162	nein	0,191	nein	0,191

0 = vor Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]

1 = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]

2 = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme [2 mg Ergotamintartrat]

0* = vor Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]

1* = 1 Std. nach Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]

2* = 2 Std. nach Medikamenteneinnahme [6 mg Ergotamintartrat]

Aus Tab.22 und Tab.23 gehen die mittleren Werte von Ruhedurchblutung und reaktiver Hyperämie hervor, die an beiden Armen ohne Seitenberücksichtigung ermittelt wurden (Mittelwerte der an jedem Arm einzeln gemessenen Werte). Aus Tab.24 a) bis c) ist die statistische Prüfung dieser Meßwerte an beiden Untersuchungstagen und im Vergleich der beiden Untersuchungstage miteinander ersichtlich.

Die Ruhedurchblutung der Arme hat 1 Std. nach Gabe von 2 mg Ergotamintartrat statistisch signifikant ($p = 0,029$) um 32% zugenommen. In der Dosierung von 6 mg Ergotamintartrat hat die Ruhedurchblutung 1 Std. und 2 Std. nach Medikamenteneinnahme statistisch signifikant ($p = 0,025$ bzw. $p = 0,006$) um jeweils 56,6% zugenommen. Eine Dosisabhängigkeit dieser Zunahmen ist nicht festzustellen. Statistisch signifikante Veränderungen des first flow und des peak flow sind bei keiner der beiden Dosierungen an den Armen festzustellen.

13. Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

13.1 Ruhedurchblutung und reaktive Hyperämie

Weder in der Dosierung von 2 mg noch in der von 6 mg Ergotamintartrat kommt es an einem der Meßzeitpunkte zu einer statistisch signifikanten Veränderung der Ruhedurchblutung der Waden. Betrachtet man dagegen die Ruhedurchblutung, die am Fuß des rechten und linken Beines gemessen wurde, so ist bei beiden Dosierungen ohne Dosisabhängigkeit an nahezu allen Meßzeitpunkten nach der Medikamenteneinnahme eine statistisch signifikante Abnahme von 73,3% - 94,5% festzustellen.

Während an der Wade des rechten Beines zu keinem Untersuchungszeitpunkt eine Veränderung von first flow und peak flow festzustellen ist, nimmt an der Wade des linken Beines der first flow und peak flow 2 Std. nach Gabe von 6 mg Ergotamintartrat statistisch signifikant um 13,8% ab.

An nahezu allen Meßzeitpunkten nach Gabe sowohl von 2 mg als auch von 6 mg Ergotamintartrat haben der first flow und der peak flow am Fuß des rechten und auch linken Beines statistisch signifikant von 5,9% bis 31,7% abgenommen. Eine Dosisabhängigkeit ist nicht festzustellen.

Bei Betrachtung der Ruhedurchblutung und der reaktiven Hyperämie an den unteren Extremitäten ohne Seitenberücksichtigung zeigt sich keine Veränderung der Ruhedurchblutung an der Wade, am Fuß dagegen eine statistisch signifikante Abnahme von 83,3% bis 87,5% ohne Dosisabhängigkeit. Der first flow und der peak flow hat an den Waden 2 Std. nach 6 mg Ergotamintartrat statistisch signifikant von 11,1% bis 11,6% abgenommen. An den Füßen zeigt sich eine statistisch signifikante Abnahme von first flow und peak flow an nahezu allen Meßzeitpunkten nach Medikamenteneinnahme ohne Dosisabhängigkeit von 17,9% - 39,7%.

Am rechten und am linken Arm nimmt die Ruhedurchblutung zu nahezu allen Meßzeitpunkten nach Applikation von Ergotamintartrat dosisunabhängig statistisch signifikant von 46,2% - 72,2% zu.

Bei der reaktiven Hyperämie des rechten Armes hat der first flow 2 Std. nach Gabe von 2 mg Ergotamintartrat statistisch signifikant um 11,7% zugenommen. Bei der Dosierung von 6 mg Ergotamintartrat ist dies nicht festzustellen, wie auch am linken Arm keine statistisch signifikanten Veränderungen von first flow und peak flow zu irgendeinem Meßzeitpunkt nach Applikation festzustellen sind. Bei der Betrachtung der Ruhedurchblutung an beiden Armen ohne Seitenberücksichtigung ist dosisunabhängig an nahezu allen Meßzeitpunkten nach Applikation eine statistisch signifikante Zunahme von 32% bis 56,6% festzustellen. Bei der reaktiven Hyperämie kommt es in der seitenunabhängigen Auswertung zu keiner statistisch signifikanten Veränderung.

13.2 Blutdruck

Der Blutdruck steigt am rechten Fuß nur in der ersten Stunde, am linken Fuß nur in der zweiten Stunde nach Gabe von 2 mg Ergotamintartrat statistisch signifikant um 2 mm Hg bzw. 6 mm Hg an. Zu keinem weiteren Untersuchungszeitpunkt ist sonst eine Blutdruckveränderung feststellbar. Der nach Riva-Rocci gemessene Blutdruck zeigt systolisch am rechten Arm zu nahezu allen Meßzeitpunkten nach Applikation beider Dosen Ergotamintartrat, jedoch unabhängig von der Höhe der jeweiligen Dosis, eine statistisch signifikante Zunahme von 6 mm Hg bis 8,5 mm Hg. Diastolisch erhöht sich der Blutdruck hier nur 2 Std. nach Gabe von 2 mg Ergotamintartrat um 2,5 mm Hg. Am linken Arm zeigt sich nur 1 Std. nach Gabe von 6 mg Ergotamintartrat eine statistisch signifikante Erhöhung des systolischen Blutdruckes um 2,5 mm Hg, diastolisch ist keine Veränderung festzustellen.

Am Handgelenk sowohl des rechten wie auch des linken Armes ist zu nahezu allen Meßzeitpunkten bei beiden Dosierungen ohne Dosisabhängigkeit eine statistisch signifikante Zunahme des systolischen Blutdruckes von 1 mm Hg bis 6 mm Hg festzustellen.

Am Mittelfinger der rechten Hand erhöht sich der systolische Blutdruck statistisch signifikant nur 1 Std. nach Gabe von 6 mg Ergotamintartrat um 10 mm Hg, am Mittelfinger der linken Hand ist eine statistisch signifikante Erhöhung des systolischen Blutdruckes 1 Std. nach Gabe von 2 mg Ergotamintartrat um 1 mm Hg feststellbar.

14. Diskussion

Das untersuchte Patientenkollektiv weist bezogen auf die peripheren systolischen Blutdruckwerte im Vergleich mit den Angaben der Literatur [75] normale hämodynamische Ausgangswerte auf.

Die Ausgangswerte von Ruhedurchblutung und reaktiver Hyperämie liegen im Bereich der von anderen Untersuchern für Normalpersonen erhobenen Werte [10, 13, 112]. Erwähnt sei, daß bei den eigenen Untersuchungen die an den Füßen gemessenen Werte niedriger liegen, als von anderen Autoren [13, 112] für Normalpersonen angegeben werden. Jedoch wird diesen Werten keine pathologische Bedeutung beigemessen, da eine hohe Streubreite bekannt ist [112]. Darüberhinaus handelt es sich bei den untersuchten Patienten zu 80% um Frauen, die durchschnittlich niedrigere Werte als Männer aufweisen [13].

Das heutige Wissen über die vielfältige und komplexe Wirkung des Ergotamins auf den Kreislauf stammt hauptsächlich aus Erkenntnissen, die im Tierexperiment gefunden wurden (s. Kap. 4.1.1 - 4.1.4). Eine besondere Stellung nehmen hierbei immer noch die Arbeiten ein, die von Rothlin und Mitarbeitern vorgelegt wurden [101, 102, 103, 104]. Dennoch lassen sich tierexperimentelle Befunde nicht problemlos auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen. Systematische, klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Akutwirkung von Ergotamin auf die periphere arterielle Durchblutungsgröße liegen nur vereinzelt vor [10, 14, 117, 118, 124].

Nach intravenöser und intramuskulärer Injektion von Ergotamin in therapeutischen Dosen wurde tierexperimentell [101, 102, 104] und klinisch-experimentell [7, 10, 55] der blutdrucksteigernde Effekt des Ergotamins zwischen 5 und 20 Minuten nach Applikation festgestellt. Ebenfalls nach intravenöser Applikation stellten Tfelt-Hansen et al. [117, 118] eine signifikante Erhöhung des Blutdruckes am Arm von der 15. Minute bis 2 Std. nach Applikation fest.

Bestimmungen des Blutdruckes in einzelnen Arterien, wie in der vorliegenden Arbeit, wurden bisher unter systematischen, klinisch-experimentellen Bedingungen nicht vorgenommen. Bemerkenswert an den vorliegenden Ergebnissen ist das unterschiedliche Blutdruckverhalten nach Applikation von Ergotamin an den oberen und unteren Extremitäten. Im Armbereich war der systolische Blutdruck (nach Riva-Rocci) in beiden Dosierungen um +6 bis +8 mm Hg zu allen Zeitpunkten nach Applikation angehoben, wobei sich allerdings Rechts-Links-Unterschiede zeigten. Signifikant nahm auch der systolische Blutdruck über der A. radialis und A. ulnaris zwischen +1 und +6 mm Hg zu, an den Mittelfingerarterien wurden Blutdruckanstiege gesehen, die jedoch nicht durchgängig waren. Diese Blutdruckanstiege im Armreich stimmen mit den Ergebnissen von Tfelt-Hansen et al. [117, 118] überein, wenn auch eine unterschiedliche Darreichungsform und Meßtechnik gewählt wurde.

In der vorliegenden Arbeit werden dagegen im Knöchelarterienbereich praktisch keine relevanten Erhöhungen des systolischen Blutdruckes nachgewiesen.

Damit zeigen sich im Blutdruckverhalten nach Ergotamin regionale Unterschiede, wie sie bisher nicht beschrieben wurden. Allerdings wiesen bereits Rothlin und Cerletti [104] darauf hin, daß aus dem Verhalten des Blutdruckes allein kein Einblick in die wechselseitige Beeinflussung von direkter und indirekter Wirkung des Ergotamins, von ausgelöster Reaktion und durch sie provozierte Gegenregulation gewonnen werden könne.

Systematische klinische, venenverschlußplethysmographische Durchblutungsmessungen an der oberen und unteren Extremität nach Applikation von Ergotamin lagen bislang nicht vor. In der vorliegenden Arbeit ist an den unteren Extremitäten grundsätzlich eine Abnahme der quantitativen Durchblutung nach Ergotamin festzustellen. An den Waden ist dieser Effekt nur gering ausgeprägt, die Ruhedurchblutung bleibt in beiden Dosierungen unverändert, first flow und peak flow verminderten sich nur unter 6 mg Ergotamintartrat um -11,1% bis -11,6%. An den Füßen ist die Durchblutungsab-

nahme nach Ergotaminapplikation stärker ausgeprägt, ohne daß eine Dosisabhängigkeit erkennbar ist. Die Ruhedurchblutung verringert sich um -83,3% bis -84,2%, first flow und peak flow verringerten sich um -17,9% bis -39,7%.

Bluntschli und Goetz [10] stellten in fingerplethysmographischen Untersuchungen eine Reduktion der peripheren Durchblutung als Ausdruck einer Vasokonstriktion nach Ergotamin fest, jedoch sind diese Befunde mit der vorliegenden Arbeit wegen der verwendeten, heute nicht mehr üblichen Meßmethodik, unterschiedlicher Applikationsform und der nicht näher quantifizierten Durchblutungsverminderung nicht zu vergleichen. Die von Tfelt-Hansen et al. [117, 118] beschriebene bis zu 22 Std. nach Injektion von 0,5 mg Ergotamin anhaltende Reduktion des peripheren systolischen Blutdruckgradienten ist nur ein indirekter Hinweis auf das Vorliegen einer Vasokonstriktion der peripheren Arterien.

Quantitative Untersuchungen der Durchblutung an der Wade unter Ergotamineinfluß mittels der Xe^{133} -Muskelclearance liegen von Leinonen [64] vor. Die eigenen vorliegenden Ergebnisse sind jedoch mit dieser Arbeit nicht vergleichbar, da die Untersuchungen an nur 6 Patienten durchgeführt wurden, die darüberhinaus chronisch, teilweise erheblich überdosiert Ergotamin in den unterschiedlichsten Darreichungsformen eingenommen hatten.

Die in der eigenen Studie gefundene Erhöhung der Ruhedurchblutung im Armbereich um +32% bis +56,6% nach Applikation von Ergotamin in beiden Dosierungen ohne Veränderung von first flow und peak flow lassen zusammen mit den erwähnten systolischen Blutdruckerhöhungen im Armbereich eine unterschiedliche Wirkungsweise des Ergotamins im Bereich der oberen und unteren Extremität erkennen. Brooke und Robinson [14] dagegen stellten bei venenverschlußplethysmographischen Messungen der Unterarmdurchblutung 20 und 40 Minuten nach intravenöser Applikation von 0,25 mg Ergotamin bei 6 Normalpersonen keine statistisch signifikante Mehrdurchblutung fest. Im Gegensatz zu den eigenen, vorgelegten Ergebnissen stehen klinische Ergebnisse von Winsor [124], der venen-

verschußplethysmographisch im Fingerbereich eine Reduktion des Blutflusses um -45% ca. 45 Minuten nach sublingualer (2 mg) und intramuskulärer (0,25 mg) Applikation von Ergotamin feststellt. Unterschiede in der Meßmethodik, dem Meßort und der Applikationsart lassen einen Vergleich mit den eigenen Ergebnissen jedoch nicht zu.

Tierexperimentelle Befunde erbrachten regionale Unterschiede der Durchblutung in einzelnen Gefäßgebieten [16, 53, 96, 104, 110]. Für die stärkere Durchblutungs einschränkung nach Ergotamin im Fußbereich kommt möglicherweise der tierexperimentell erwiesene stärker vasokonstriktorische Effekt auf die Hautgefäße in Betracht [16, 53]. Im Fußbereich mißt man mit der VVP ein Extremitätensegment, dessen Durchblutung in hohem Maß durch den Hautanteil bestimmt wird, während der Hautanteil im Wadenbereich nur 6% [13] ausmacht.

Hautgefäße weisen nach Bollinger [13] fast ausschließlich α -Rezeptoren, Muskelgefäße dagegen vorwiegend β -Rezeptoren auf, die auf Ergotamin pharmakodynamisch unterschiedlich reagieren. Möglicherweise spielt ein solches unterschiedliches Verteilungsmuster von α - und β -Rezeptoren auch bei der bislang unbekannten, gegensätzlichen Durchblutungsreaktion der oberen und unteren Extremität nach Ergotaminapplikation eine Rolle.

Seit vielen Jahren werden ergotaminhaltige Medikamente vor allem in der Behandlung der Migräne, im geburtshilflichen Bereich und verstärkt in letzter Zeit in der Chirurgie postoperativ eingesetzt. Der Beachtung des klinischen und "klinisch-asymptomatischen Ergotismus" kommt daher bei Zunahme der Verordnungen ergotaminhaltiger Medikamente eine besondere Bedeutung zu. Die vorliegende Arbeit belegt, daß schon bei kreislaufgesunden Normalpersonen mit uneingeschränkter peripherer Durchblutung eine einmalige Gabe von Ergotamin tartrat dosisunabhängig mit einer erheblichen Reduktion der Durchblutung im Fußbereich zu rechnen ist. Damit sind durch die vorliegende klinisch-experimentelle Studie zwei Arbeitshypothesen bestätigt worden:

1. Eine Verminderung der peripheren Durchblutung ist bereits in therapeutischen Dosen bei einmaliger Applikation festzustellen.
2. Die Verminderung der Durchblutung ist im Bereich kleiner Arterien stärker ausgeprägt als im Bereich der großen Extremitätenarterien.

Die Arbeitshypothese, daß die Durchblutungsverminderung dosisabhängig ist, muß verworfen werden, da keine signifikanten Unterschiede zwischen niedriger und hoher therapeutisch üblicher Dosis festzustellen sind.

15. Zusammenfassung

Bei 20 Patienten (16 Frauen, 4 Männern) im mittleren Alter von 37,5 Jahren mit einer Migräne wurde venenverschlußplethysmographisch das Verhalten der Durchblutungsgröße im Fuß-, Waden- und Armbereich, dopplersonographisch das Verhalten des Blutdrucks in der A. brachialis, A. radialis, den Fingerarterien und den Knöchelarterien vor sowie 1 und 2 Stunden nach oraler Applikation von 2 mg und 6 mg Ergotamintartrat untersucht.

Es ließ sich zeigen, daß 2 mg Ergotamintartrat 2 Stunden nach Applikation im Fußbereich zu einer signifikanten Abnahme der Ruhedurchblutung (-87,5%), des peak flow (-19,6%) und des first flow (-22,0%) führten, ohne die Ruhedurchblutung und Durchblutungsreserve im Waden- und Armbereich zu beeinflussen. Unter 6 mg Ergotamintartrat kam es zu einer signifikanten Reduktion der Ruhedurchblutung (-78,9%), des peak flow (-31,9%) und des first flow (-39,7%) im Fußbereich und zusätzlich zu einer Abnahme des peak flow (-11,6%) und des first flow (-11,6%) im Wadenbereich. Signifikante Unterschiede in der Änderung der Durchblutungsgröße im Fußbereich zwischen den beiden Dosierungen waren nicht nachzuweisen. Systematische Änderungen der dopplersonographisch gemessenen systolischen Blutdruckwerte im Bereich der Arme und Beine wurden nicht gesehen.

Die Befunde belegen, daß auch die einmalige Applikation von Ergotamintartrat zu einer klinisch relevanten und weitgehend dosisunabhängigen peripheren Durchblutungsreduktion führt.

16. Literaturverzeichnis

1. Aellig, W.H.; Nüesch, E.: Comparative pharmacokinetic investigations with tritium - labeled ergot alkaloids after oral and intravenous administration in man
Int. J. Clin. Pharmacol. 15 (1977), 106

2. Aellig, W.H.: Influence of ergot compounds on compliance of superficial hand veins in man
Postgrad. Med. J. 52 (1976), Suppl 1, 21

3. Ahlgren, J.; Haeger, K.; Nylander, G.; Wehlin, L.: Immanent gangrene of the leg after ergot poisoning
Angiology 19 (1968), 354

4. Ala-Hurula, V.; Myllylä, V.V.; Arvela, P.; Kärki, N.T.; Hokanen, T.: Systemic Availability of Ergotamine Tartrate after Three Successive Doses and During Continuous Medication
Eur. J. Clin. Pharmacol. 16 (1979), 355

5. Ala-Hurula, V.; Myllylä, V.V.; Arvela, P.; Kärki, N.T.; Hokanen, T.: Systemic Availability of Ergotamine Tartrate after Oral, Rectal and Intramuscular Administration
Eur. J. Clin. Pharmacol. 15 (1979), 51

6. Aleyassine, H.; Lee, S.H.: Inhibition of insulin release by substrates and inhibitors of monoamine oxydase
Amer. J. Physio. 222 (1972), 565

7. Baráth, E.: Untersuchungen über die Ergotaminwirkung bei Menschen, mit besonderer Rücksicht auf seine klinische Anwendungsmöglichkeiten bei inneren Erkrankungen.
z. Klin. Med 104 (1926), 712

8. Benedict, C.E.; Robertson, D.: Angina Pectoris and Sudden Death in the Absence of Atherosclerosis Following Ergotamine Therapy for Migraine
Am. J. Med. 67 (1979), 177

9. Bernreiter, M.: Severe angina pectoris and electro cardiographic changes after Cafergot medication
J. Kansas Med. soc. 66 (1965), 464

10. Bluntschli, H.J.; Goetz, R.H.: The Effect of Ergot Derivatives on the Circulation in man with special reference to two new hydrogenated compounds (Dihydroergotamine and Dihydroergocornine)
Am. Heart J. 35 (1948), 873

11. Bollinger, A.; Preter, B.: Spasmen der muskulären Stammarterien der Extremitäten nach Einnahme von ergotaminhaltigen Medikamenten
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 825

12. Bollinger, A.; Brunner, U.: Meßmethoden bei arteriellen Durchblutungsstörungen
Vlg. H. Huber Bern Stuttgart Wien, 1971, S.22

13. Bollinger, A.: Durchblutungsmessungen in der klinischen Angiologie
Vlg. H. Huber Bern Stuttgart Wien, 1969
14. Brook, O.G.; Robinson, B.F.: Effect of Ergotamine on Forearm Venous Compliance in Man
Br. Med. J. 1 (1970), 139
15. Cameron, E.A.; French, E.B.: St. Anthony's Fire rekindled: Gangrene due to therapeutic dose of Ergotamine
Br. Med. J. 2 (1960), 28
16. Chu, D.; Owen, D.A.A.; Stürmer, E.: Effects of ergotamine and dihydroergotamine on the resistance and capacitance vessels of skin and muscle in the cat
Postgrad. Med. J. 52 (1976), Suppl 1, 32
17. Clark, B.J.; Chu, D.; Aellig, W.H.: Actions on Heart and Circulation
In: Handbook of Experimental Pharmacology Vol. 49, Ergot Alkaloids and Related Compounds, Berde, B. and Schild, H.O. (eds.)
Springer-Vlg. Berlin Heidelberg New York 1978, S.321
18. ebenda, S.325
19. ebenda, S.326
20. ebenda, S.329
21. ebenda, S.334
22. ebenda, S.340
23. ebenda, S.345
24. ebenda, S.348 und S.350
25. ebenda, S.354
26. ebenda, S.355
27. ebenda, S.372
28. ebenda, S.373
29. Dige-Petersen, H.; Lassen, N.A.; Noer, J.; Tonnessen, K.H.: Subclinical ergotism
Lancet 2 (1977), 65
30. Eckert, H.; Kiechel, J.R.; Rosenthaler, J.; Schmidt, R.; Schreier, E.: Biopharmaceutical Aspects
In: Handbook of Experimental Pharmacology Vol. 49, Ergot Alkaloids and Related Compounds, Berde, B. and Schild, H.O. (eds.)
Springer Vlg. Berlin Heidelberg New York 1978, S.744
31. ebenda, S.747
32. ebenda, S.761

33. ebenda, S.780-781
34. ebenda, S.781
35. Fedotin, M.S.; Hartmann, C.: Ergotamine poisoning producing renal arterial spasm
New Engl. J. Med. 283 (1970), 518
36. Fielding, J.W.; Donovan, R.M.; Burrows, F.G.; Hurlow, R.A.: Reversible arteriopathy following an ergotamine overdose in a heavy smoker
Br. J. Surg. 67 (1980), 247
37. Fievez, M.; Philipart, F.; Hustin, J.: Ergotism - Anatomoclinical Study of a case
Angiology 26 (1975), 491
38. Flückiger, E. and Del Pozo, E.: Influence on the Endocrine System
In: Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 49, Ergot Alkaloids and Related Compounds, Berde, B. and Schield, H.O. (eds.)
Springer Vlg. Berlin Heidelberg New York 1978, S.629
39. ebenda, S.644
40. Goldfischer, D.: Acute myocardial infarction secondary to ergot therapy
New Engl. J. Med. 262 (1960), 860
41. Graf, K.: Auswertung und Meßfehler okklusionsplethysmographischer Durchblutungsregistrierungen
Acta physiol. Scand. 60 (1964), 120
42. Griffith, R.W.; Grauwiler, J.; Hodel, Ch.; Leist, K.H.; Matter, B.: Toxicologic Considerations
In: Handbook of Experimental Pharmacology Vol. 49, Ergot Alkaloids and Related Compounds, Berde, B. and Schield, H.O. (eds.)
Springer Vlg. Berlin Heidelberg New York 1978, S.807
43. ebenda, S.806 und S.811
44. ebenda, S.816
45. ebenda, S.818
46. ebenda, S.819
47. ebenda, S.826-827
48. ebenda, S.832
49. ebenda, S.837
50. Gupta, D.R.; Strobos, R.J.: Bilateral papillitis associated with Cafergot therapy
Neurology 22 (1972), 793

51. Gutmann, J.; Krötz, J.: Quantitative Messungen bei Durchblutungsstörungen
diagnostic 3 (1970), 205
52. Hachinski, V.C.; Norris, J.W.; Edmeads, J.; Cooper, P.W.: Ergotamine and Cerebral Blood Flow
Stroke 9 (1978), 594
53. Haley, T.J.; Mc Cormick, W.G.: Comparison of the effect of ergotamine and hydergine on muscle and skin blood flow in the anesthetized dog
J. Pharmacol. Exp. Ther. 117 (1956), 406
54. Hansteen, V.; Eika, C.; Birkeland, S.: Ergotism in a Patient with Portosystemic Shunt
Eur. J. Clin. Pharmacol. 16 (1979), 425
55. Immerwahr, P.: Über die Wirkung des Ergotamin auf Puls, Blutdruck und Blutzucker und ihre Beeinflussung durch Atropin
Med. Klin. 44 (1927), 1693
56. Henry, L.G.; Blackwood, J.S.; Bernhard, V.M.: Ergotism
Arch. Surg. 110 (1975), 929
57. Jester, H.G.; Mellmann, J.; Leitz, K.; Alexander, K.: Ergotismus mit funktioneller spastischer Stenose aller Extremitäten-Hauptarterien
Dtsch. Med. Wschr. 40 (1977), 1435
58. Johnston, B.M.; Saxena, P.R.: The effect of ergotamine on tissue blood flow and the a.v.-shunting of radioactive microspheres in the head
Brit. J. Pharmac. 63 (1978), 541
59. Kalimann, J.: Femoralisverschlüsse bei einem Fall von Ergotismus
Wien. Klin. Wschr. 1 (1978), 176
60. Ktz, A. J.; Massry, S.G.: Arteriospasm After Ergotamine Tartrate in Infectious Hepatitis
Arch. intern. Med. 118 (1966), 62
61. Kempczinski, R.F.; Buckley, C.J.; Clement Darling R.: Vascular insufficiency secondary to ergotism
Surgery 79 (1976), 597
62. Köhler, M.; Lösse, B.; Jaeschke, M.; Hafner, D.: Simultane Messungen des systolischen Blutdrucks mit der Ultraschall-Doppler-Technik und der blutigen Methode in peripheren Arterien
In: Ultraschall-Doppler-Diagnostik in der Angiologie
Hrsg. A. Kriessmann und A. Bollinger
Georg Thieme Vlg. Stuttgart 1978, S.42
63. Korth, K.; Ploner, J.: Ergotismus als Ursache peripherer artiieller Durchblutungsstörungen
Fortschr. Röntgenstr. 127 (1977), 448
64. Leinonen, H.: Peripheral Blood Flow in Chronic Ergotism
Acta Med. Scand. 207 (1980), 55

65. Loew, D.M.; Van Densen, E.B.; and Meier-Ruge, W.:
Effects on the Central Nervous System
In: Handbook of Experimental Pharmacology Vol. 49,
Ergot Alkaloids and Related Compounds, Berde, B. and
Schild, H.O. (eds.)
Springer Vlg. Berlin Heidelberg New York 1978, S.428-429
66. ebenda, S.429
67. ebenda, S.433
68. ebenda, S.457
69. ebenda, S.458
70. ebenda, S.459
71. Lucas, R.N.; Falkowski, W.: Ergotamine and Methysergide
Abuse in Patients with Migraine
Brit. J. Psychiat. 122 (1973), 199
72. Lund, F.: Vasoconstrictor drugs against experimental peripheral
gangrene
Acta physiol. Scand. 23 (1951), Suppl 82, 4
73. Matthes, D.; Mörl, H.: Ergotismus und seine heutige Bedeu-
tung
Vasa 4 (1975), 357
74. Merhoff, C.G.; Porter, J.M.: Ergot Intoxication: Historical
Review and Description of Unusual Clinical Manifestation
Ann. Surg. 180 (1974), 773
75. Müller, U.St.: Veränderungen der peripheren arteriellen
Hämodynamik
Vlg H.Huber Bern Stuttgart Wien 1979
76. ebenda, S.30
77. ebenda, S.31
78. ebenda, S.32
79. Müller, U.St.; Pion, C.; Janssen, F.; Mörl, H.: Ergotis-
mus als Folge unkontrollierter Migräne-Therapie
Kliniker 10 (1981), 982
80. Müller-Schweinitzer, E. and Kaufmann, H.: Basic Pharmacolo-
gical Properties
In: Handbook of Experimental Pharmacology Vol 49,
Ergot Alkaloids and Related Compounds, Berde, B. and
Schild, H.O. (eds.)
Springer Vlg. Berlin Heidelberg New York 1978, S.97
81. ebenda, S.113
82. ebenda, S.114
83. ebenda, S.113-114

84. ebenda, S.133-140
85. ebenda, S.140
86. ebenda, S.145-146
87. ebenda, S.157
88. ebenda, S.158-159
89. ebenda, S.159-160
90. ebenda, S.164
91. ebenda, S.167
92. ebenda, S.177
93. ebenda, S.182
94. ebenda, S.183-184
95. Mulz, D.; König, E.: Vergleichende plethysmographische Untersuchungen mit Luftplethysmographie, Quecksilberplethysmographie und Venenverschlußplethysmographie
Zeitschr. Kardiol. 63 (1974), 358
96. Mylecharane, E.J.; Spira, P.J.; Misbach, J.; Duckworth, J.W.; Lance, J.W.: Effects of Methysergide, Pizotifen and Ergotamine in the Monkey Cranial Circulation
Europ. J. Pharm. 48 (1978), 1
97. Norris, J.W.; Hachinski, V.C.; Cooper, P.W.: Changes in Cerebral Blood Flow during a Migraine Attack
Br. Med. J. 3 (1975), 676
98. Perkin, G.D.: Ischaemic lateral popliteal nerve palsy due to ergot intoxication
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 37 (1974), 1389
99. Rettori, O.; Haley, Th. J.: Peripheral versus central sites of action of ergotamine on blood flow
Achr. int. Pharmacodyn. 2 (1967), 473
100. Richter, M.A.; Banker, V.P.: Carotid Ergotism
Radiology 106 (1973), 339
101. Rothlin, E.: Über die pharmakologische und therapeutische Wirkung des Ergotamins auf den Sympathicus
Klin. Wschr. 4 (1925), 1437
102. Rothlin, E.: Zur Pharmakologie des Sympathicolytikums Dihydroergotamin DHE 45
Schw. Med. Wschr. 49 (1946), 1254
103. Rothlin, E.: Zur Analyse der Blutdruckwirkung der natürlichen und dihydrierten Mutterkornalkaloide
Experientia Vol. V/2 (1949), 78

104. Rothlin, E.; Cerletti, A.: Untersuchungen über die Kreislaufwirkung des Ergotamins
Helv. Physiol. Acta 7 (1949), 333
105. Rowsell, A.R.; Neylan, C.; Wilkinson, M.: Ergotamine Induced Headaches in Migrainous Patients
Headache 13 (1973), 65
106. Rudolfsky, G.; Gutman, J.: Venenverschußplethysmographie Euraburger Berichte zu Themen der Angiologie und Kardiologie
Hrsg. Dr. Ing. J. Gutmann (1979), S.12
107. ebenda, S.14
108. Saameli, K.: Effects on the Uterus
In: Handbook of Experimental Pharmacology Vol 49, Ergot Alkaloids and Related Compounds, Berde, B. and Schild, H.O. (eds.)
Springer Vlg. Berlin Heidelberg New York 1978, Tab.1, S.236-237
109. ebenda, Tab.2, S.243-246
110. Saxena, P.R.; Vlaam-Schlüter, G.H. de: Role of some biogenic Substances in migraine and relevant mechanism in antimigraine action of ergotamin - studies in an experimental model for migraine
Headache 13 (1974), 44
111. Saxena, P.R.; Cairo-Rawlins, W.J.: Presynaptic Inhibition by Ergotamine of the Responses to Cardioaccelerator Nerve Stimulation in the Cat
Europ. J. Pharmacol. 58 (1979), 305
112. Schütz, R.-M.: Beurteilung arterieller Funktionsreserven in Gliedmaßen
Urban und Schwarzenberg München Berlin Wien, 1975
113. ebenda, S.115
114. Simard, D.; Paulson, O.B.: Cerebral vasomotor paralysis during migraine attacks
Arch. Neurol. 29 (1973), 207
115. Stoll, A.: Les alcaloïdes de l'ergot
Experientia 1 (1945), 250
116. Spierings, E.L.H.; Saxena, P.R.: The action of ergotamine on the distribution of carotid blood-flow - the migraine shunt theory revisited
Headache 20 (1980), 142
117. Tfelt-Hansen, P.; Eickhoff, J.H.; Olesen, J.: The Effect of Single Dose Ergotamine Tartrat on Peripheral Arteries in Migraine Patients: Methodical Aspects and Time Effect Curve
Acta pharmacol. et toxicol. 47 (1980), 151

118. Tfelt-Hansen, P.; Olesen, J.: Arterial response to ergotamine tartrate in abusing and non-abusing migraine patients
Acta pharmacol. et toxicol. 48 (1981), 69

119. Tüttenberg, K.H.; Schuster, C.J.; v.Ungernsternberg, A.; Kottmann, U.R.; Schniepp, K.E.; Limbourg, P.: Periphere Durchblutungsstörungen bei der Migränebehandlung mit Ergotamin
Med. Welt 27 (1976), 1398

120. Wagner, H.: Metabolic Effects
In: *Handbook of Experimental Pharmacology* Vol. 49
Ergot Alkaloids and Related Compounds, Berde, B. and Schild, O.H. (eds.)
Springer Vlg. Berlin Heidelberg New York 1978, S.707

121. Wainscott, G.; Sullivan, F.M.; Volans, G.N.; Wilkinson, M.: The outcome of pregnancy in women suffering from migraine
Postgrad. Med. J. 54 (1978), 98

122. Waters, W.E.: Controlled Clinical Trial of Ergotamine Tartrate
Br. Med. J. 2 (1970), 325

123. Wienert, V.; Grussendorf, E.-J.: Anokutaner Ergotismus gangränosus
Hautarzt 31 (1980), 668

124. Winsor, T.: Plethysmographic comparison of sublingual and intramuscular ergotamine
Clin. Pharmacol. Ther. 29 (1981), 94

125. Yao, S.T.; Goodwin, D.P.; Kenyon, J.R.: Case of Ergot Poisoning
Br. Med. J. 3 (1970), 86

126. Yasue, H.; Omote, S.; Takizawa, A.; Nagao, M.: Acute Myocardial Infarction Induced by Ergotamine Tartrate: Possible Role of Coronary Arterial Spasm
Angiology 32 (1981), 414

127. Zijlstra, F.J.; Spierings, E.L.H.; Vincent, J.E.: The Effect of Ergotamine on Prostaglandine Formation in Guinea Pig's Ear Sclices
Headache 20 (1980), 305

128. Zschiedrich, M.; Heidrich, H.; Dienes, H.P.: Histomorphologische Untersuchungen bei chronischem Ergotismus
In: *Therapiekontrolle in der Angiologie*, Hrsg. R.Hild, G.Spann
Vlg Witzrock Baden-Baden Köln New York 1979, 313

Ganz herzlich danken möchte ich Herrn Prof. Dr. H. Heidrich für die Überlassung des Themas, für seine hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit, für seine Gesprächsbereitschaft und stetes Interesse am Fortgang der Arbeit. Darüberhinaus war mir Herr Prof. Dr. H. Heidrich in meiner ärztlichen Ausbildung wegen seines diagnostischen Scharfblickes und seiner brillanten Didaktik ein hochgeschätzter Lehrer und wegen seiner menschlichen Wärme seinen Patienten und Mitmenschen gegenüber immer ein Vorbild.

Herrn Dr. W. Hopfenmüller vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der FU Berlin gilt mein besonderer Dank für seine medizin-statistische Beratung während der Durchführung der Arbeit und Hilfe bei der statistischen Berechnung der Meßergebnisse.

Lebenslauf

Am 6.1.1954 wurde ich als siebtes Kind meines Vaters Dr. med. Kurt Rischke und seiner Frau Maria Rischke geb. Fischer in Berlin geboren.

Von Ostern 1960 bis Ostern 1964 besuchte ich die 15. Grundschule in Berlin-Lankwitz und wechselte dann auf das Canisius-Kolleg, Gymnasium, in Berlin-Tiergarten, über. Dort legte ich am 15.1.1973 meine Reifeprüfung ab.

Vom WS 1973/74 bis zum SS 1976 studierte ich an der FU Berlin Kunstgeschichte und Germanistik.

Im WS 1976/77 begann ich das Studium der Humanmedizin an der FU Berlin, bestand im August 1978 die Ärztliche Vorprüfung, im März 1980 den 1.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, im August 1981 den 2.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und im Oktober 1982 den 3.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Seit dem 1. November 1982 arbeite ich als Assistenzarzt in der Unfallchirurgischen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin-Wedding.

THE FIRST PART OF THE HISTORY OF THE
CITY OF BOSTON, FROM THE
FIFTH CENTURY TO THE PRESENT
TIME.

THE HISTORY OF THE CITY OF BOSTON, FROM THE
FIFTH CENTURY TO THE PRESENT
TIME. BY
JOHN H. COLEMAN, ESQ.
OF THE BOSTON BAR.
PUBLISHED BY
JOHN B. ALLEN, 10 NASSAU ST.
N. Y.

